

Sommario

Introduzione	3
Capitolo 1: la fibrillazione atriale	12
1.1) Definizione.....	12
1.2) Epidemiologia.....	12
1.3) Fattori di rischio.....	14
1.4) Fisiopatologia.....	16
1.4.1) Correlazioni cliniche	17
1.5) Classificazione	18
1.6) Sintomatologia	20
1.7) Valutazione diagnostica.....	21
1.8) Correlazione tra fibrillazione atriale e ictus cerebrali.....	23
1.8.1) Stratificazione del rischio di ictus cerebrali e di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	25
Capitolo 2: La terapia della fibrillazione atriale	27
2.1) Prevenzione rischio tromboembolico	27
2.1.1) Stratificazione del rischio emorragico	30
2.2) Cardioversione	31
2.2.1) Cardioversione farmacologica	32
2.2.2) Cardioversione elettrica	33
2.3) Ablazione transcateretere in atrio sinistro.....	33
2.4) Controllo della frequenza.....	34
2.4.2) Ablazione transcateretere del nodo atrioventricolare	36
Capitolo 3: La terapia anti-coagulante orale	37
3.1) Dicumarolici	38
3.1.1) Definizione, indicazioni d'uso	38
3.1.2) Farmacocinetica e farmacodinamica.....	39
3.1.3) Somministrazione e posologia	39
3.1.4) Monitoraggio terapeutico	40
3.1.5) Controindicazioni e tossicità, interazioni con altri farmaci, restrizioni dietetiche.....	40

3.1.6) Sanguinamenti e annullamento dell'effetto dei farmaci antagonisti della vitamina K	42
3.2) I nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).....	44
3.2.1) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban: definizione, indicazioni d'uso.....	44
3.2.2) Farmacocinetica e farmacodinamica.....	46
3.2.3) Somministrazione e posologia	47
3.2.4) Misurazione efficacia e grandi studi clinici	48
3.2.5) Controindicazioni, precauzioni d'uso e interazioni con altri farmaci.....	54
3.2.6) Sanguinamenti e annullamento dell'effetto dei nuovi anticoagulanti orali ...	55
3.2.7) Aderenza ai nuovi anticoagulanti orali	56
Capitolo 4: il follow-up di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con i nuovi anticoagulanti orali	59
4.1) Materiali e metodo	59
4.2) Risultati.....	59
4.2.1) Risultati a 1 mese	59
4.2.2) Risultati a 6 mesi	63
4.2.4) Risultati a 24 mesi	66
4.3) Discussione	67
4.4) Conclusioni	69

Introduzione

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più frequente ed è caratterizzata da una rapida e disordinata attivazione elettrica degli atri a cui si può associare una risposta ventricolare irregolare, nella maggior parte dei casi tachicardica, se la conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare è intatta; ciò determinerà un'alterazione del ritmo ventricolare, la perdita della contrazione atriale sincrona e coordinata, la variabilità battito-battito del riempimento ventricolare e un'alterazione dell'attività del sistema nervoso simpatico. La fibrillazione atriale viene diagnosticata tramite alterazioni tipiche dell'esame elettrocardiografico: intervalli RR assolutamente irregolari, assenza di onde P e un ciclo atriale, se presente, di durata generalmente variabile e inferiore ai 200 ms (> 300 battiti al minuto).

I pazienti con fibrillazione atriale presentano un rischio cinque volte più alto di sviluppare ictus.

La fibrillazione atriale è frequentemente associata a molteplici condizioni cardiovascolari, quali età avanzata, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-IV), tachicardiomiopatia, valvulopatie, difetti del setto interatriale, altri difetti cardiaci congeniti, coronaropatia, disfunzione tiroidea, obesità, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, sindrome delle apnee notturne, patologia renale cronica, predisposizione genetica. In circa un quinto dei casi la fibrillazione atriale non presenta altre comorbidità e viene definita "lone atrial fibrillation".

Nella fibrillazione atriale si verifica la perdita del ritmo sinusale per la presenza di attività elettrica ectopica e caotica sostenuta da una serie di circuiti elettrici indipendenti. Nella maggior parte dei pazienti il focus ectopico è localizzato a livello degli osti delle vene polmonari nella camera atriale destra.

Le manifestazioni cliniche della fibrillazione atriale sono il risultato di alterazioni della conduzione atrio-ventricolare, di modificazioni emodinamiche e di aumentata suscettibilità a fenomeni trombo embolici che possono determinare riduzione del flusso ematico miocardico, cardiomiopatia atriale e ventricolare, riduzione della portata cardiaca e embolizzazione a distanza.

L'aumento del rischio tromboembolico è correlato a alterazioni endocardiche, a anomalie del flusso sanguigno atriale e a stasi ematica, documentabile dalla presenza di

ecocontrasto spontaneo all'ecocardiografia transesofagea. Nella fibrillazione atriale non valvolare l'auricola sinistra rappresenta nel 90% dei casi la sede elettiva di formazione di trombi. Questi trombi possono embolizzare a distanza andandosi a localizzare a livello di un'arteria cerebrale e causando ictus.

La classificazione clinica della fibrillazione atriale distingue cinque diverse forme: di prima diagnosi, che si verifica con un episodio di fibrillazione atriale per la prima volta; parossistica, se la durata della fibrillazione atriale risulta inferiore alle 48 ore e si risolve spontaneamente; persistente, se la durata è superiore a 7 giorni o necessita di cardioversione farmacologica o elettrica per ripristinare il ritmo sinusale; persistente di lunga durata, di durata superiore a un anno; permanente, che è una forma di fibrillazione atriale non cardiovertibile elettricamente o farmacologicamente; è documentata inoltre una forma di fibrillazione atriale detta silente (asintomatica) che può manifestarsi come una complicanza della fibrillazione atriale, come nel caso dell'ictus ischemico o della tachicardiomiopatia, oppure può essere riscontrata occasionalmente all'elettrocardiogramma. La fibrillazione atriale silente non diagnosticata aumenta il rischio di insorgenza di ictus criptogenetico.

La fibrillazione atriale non valvolare si manifesta in assenza di stenosi reumatica della valvola mitralica, di protesi valvolari meccaniche o biologiche o di interventi di riparazione a carico della valvola mitrale.

La fibrillazione atriale può essere totalmente asintomatica, ma nella maggior parte dei casi i pazienti possono presentare palpitazioni, astenia, affanno, ansia, sudorazione, dolore toracico, senso di oppressione al petto, ridotta tolleranza allo sforzo fisico e facile affaticabilità, vertigini e sincope; la prima manifestazione della fibrillazione atriale può essere un ictus ischemico o un attacco ischemico transitorio. La fibrillazione atriale ha un andamento progressivo, inizialmente si presenta con episodi sporadici e di breve durata e con il passare del tempo diventano più frequenti e prolungati. All'anamnesi è necessario stratificare i sintomi in base all'EHRA score, stabilire il momento di insorgenza dell'aritmia, ricercare le cause che l'hanno determinata, eseguire un'anamnesi delle patologie cardiache ed extra-cardiache e individuare il rischio tromboembolico, i sintomi, la terapia domiciliare, l'anamnesi familiare, i fattori di rischio potenzialmente reversibili. All'esame obiettivo può essere rilevato il pulsus inaequalis et irregularis. Per confermare la diagnosi è necessario eseguire un esame

elettrocardiografico a 12 derivazioni o un monitoraggio elettrocardiografico Holter delle 24 ore o di 7 giorni in cui è possibile individuare le tipiche alterazioni elettrocardiografiche determinate dalla fibrillazione atriale. Gli esami di laboratorio da eseguire sono emocromo completo, valutazione della funzionalità tiroidea (ormoni tiroidei, ormone tiro-stimolante sierico), funzionalità renale e epatica, elettroliti, glicemia e profilo lipidico. La diagnostica strumentale comprende la radiografia del torace se si sospetta una concomitante patologia polmonare o uno scompenso cardiaco, l'ecocardiografia trans-toracica che permette di identificare patologie cardiache strutturali e le dimensioni della camera atriale destra e l'ecocardiografia trans-esofagea che è la procedura diagnostica più sensibile e specifica per identificare la presenza di materiale trombotico a livello dell'atrio sinistro, inoltre permette di identificare alterazioni predisponenti allo sviluppo di coaguli quali la riduzione del flusso ematico atriale.

La possibile conseguenza clinica della fibrillazione atriale è l'ictus, definito come segno clinico a rapido sviluppo di un evento focale o globale della funzione cerebrale che dura oltre 24 ore o conduce al decesso, senza causa apparente ad esclusione dell'origine vascolare. I sintomi dell'ictus includono improvvisa debolezza o insensibilità del volto, delle braccia e delle gambe (che spesso colpiscono un solo lato del corpo), confusione, difficoltà di eloquio o comprensione, difficoltà di deambulazione, perdita di equilibrio, vertigini, forte cefalea e sincope. Esistono due tipi di ictus: nell'80% è ischemico ed è causato da improvvisa ostruzione di un'arteria deputata all'irrorazione dell'encefalo; può essere trombotico (il coagulo di sangue si sviluppa nell'encefalo) o embolico (il coagulo si forma in un'altra parte del corpo, si frammenta e si mobilita arrivando fino all'encefalo); nel 20% è di tipo emorragico ed è causato dall'emorragia cerebrale successiva alla rottura di un vaso sanguigno. Gli ictus di origine cardioembolica hanno prognosi peggiore a causa della dimensione maggiore dei coaguli che si incuneano nelle arterie più grandi del cervello e causano infarti superficiali di grandi dimensioni nell'arteria cerebrale. Il 50% degli ictus ischemici cardioembolici è associato alla fibrillazione atriale.

Nei pazienti con fibrillazione atriale è fondamentale stratificare il rischio di ictus e tromboembolismo e le linee guida della European Society of Cardiology suggeriscono di usare il modello CHA₂DS₂-VASc score che si basa su fattori di rischio maggiori,

quali pregresso ictus o attacco ischemico transitorio e età uguale o maggiore a 75 anni e quelli minori che comprendono lo scompenso cardiaco e la disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore a 40%), età 65-74 anni, storia di ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, malattia vascolare (infarto miocardico, placche aortiche complicate, precedente rivascolarizzazione) e sesso femminile.

Il trattamento della fibrillazione si basa sulla terapia antitrombotica, sul controllo della frequenza ventricolare e del ritmo.

Nei pazienti con fibrillazione atriale e CHA₂DS₂-VASc score con un punteggio di zero non è necessaria nessuna terapia antitrombotica. In pazienti con CHA₂DS₂-VASc score di 1 la scelta terapeutica deve basarsi sul singolo fattore di rischio presente, sul rischio emorragico e sul beneficio che il paziente potrebbe trarre dalla terapia; è raccomandata la somministrazione degli anticoagulanti orali, ma se il paziente non è eleggibile a questo tipo di trattamento è consigliabile prescrivere la doppia antiaggregazione con acido acetilsalicilico e clopidogrel. Ai pazienti che presentino fattori di rischio tali da determinare un CHA₂DS₂-VASc score uguale o maggiore di 2 viene raccomandata la terapia anticoagulante orale.

I pazienti che assumono una terapia anticoagulante orale sono maggiormente esposti ad un rischio di sviluppare emorragie, pertanto è stato necessario individuare i fattori di rischio predisponenti ad uno stato emofiliaco e raggrupparli in uno score, l'HAS-BLED. I fattori di rischio correlati ad un aumentato rischio di sanguinamento sono l'ipertensione, la disfunzione renale o epatica, un precedente ictus, un precedente evento emorragico, la difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico 2.0-3.0, l'età avanzata (maggiore di 65 anni) e l'utilizzo a lungo termine di farmaci che presentano interazioni farmacologiche con il warfarin o l'abuso di alcol.

Un punteggio HAS-BLED maggiore o uguale a 3 indica un elevato rischio emorragico per cui è necessario prestare particolare attenzione nella scelta del trattamento anticoagulante.

Il trattamento per ripristinare il ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale è la cardioversione. Molti episodi di fibrillazione atriale terminano spontaneamente entro poche ore o giorni dall'insorgenza. In caso di indicazione medica, persistenza dei sintomi nonostante un adeguato controllo della frequenza o qualora la terapia sia rivolta al controllo del ritmo, si può procedere alla cardioversione.

La maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale di insorgenza inferiore alle 48h possono essere cardiovertiti a ritmo sinusale senza rischio di ictus se viene impiegata eparina non frazionata o a basso peso molecolare.

Nei casi di fibrillazione atriale di durata superiore alle 48h o quando non si possa stabilire con certezza il momento d'insorgenza, prima della cardioversione può essere eseguita un'ecocardiografia transesofagea per escludere la presenza di trombi intracardiaci, in alternativa alla somministrazione di terapia anticoagulante orale per almeno tre settimane prima della cardioversione, e poi ripetere l'ecocardiografia transesofagea dopo tre settimane e se non si è ottenuta la risoluzione dei trombi presenti in atrio sinistro e in auricola sinistra, allora la strategia del controllo del ritmo potrà essere modificata in una strategia del controllo della frequenza cardiaca. Se l'ecocardiografia transesofagea esclude la presenza di trombi, si procede con la somministrazione di eparina non frazionata o a basso peso molecolare prima della cardioversione e continuata successivamente fino al raggiungimento dell'INR target con gli anticoagulanti orali.

La cardioversione può essere elettrica, tramite un defibrillatore esterno, o farmacologica, che si avvale dell'utilizzo di farmaci antiaritmici per endovena che agiscono sulle proprietà elettriche del cuore per eliminare l'origine dell'attività irregolare consentendo il ristabilirsi di un ritmo regolare.

I farmaci anti-aritmici utilizzati sono flecainide, propafenone, amiodarone, ibutilide, vernakalant.

Un'altra possibilità nei pazienti con sintomatologia persistente nonostante la terapia medica per il controllo del ritmo e della frequenza è l'ablazione, una procedura che consiste nel distruggere le zone del cuore responsabili dell'insorgenza e del perpetuarsi della fibrillazione atriale. Le complicanze di questa procedura sono rappresentate da stenosi delle vene polmonari, tamponamento cardiaco e paralisi del nervo frenico.

Il paziente con fibrillazione atriale che presenta una risposta ventricolare tachicardica necessita di una terapia per il controllo della frequenza in modo determinare un rallentamento del ritmo di contrazione ventricolare, principale responsabile della sintomatologia della fibrillazione atriale. Inizialmente il controllo della frequenza deve essere moderato, con valori di frequenza cardiaca a riposo <110 bpm. I farmaci

utilizzati per il controllo della frequenza sono beta-bloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici, digossina e digitossina, dronedarone e amiodarone.

Se il trattamento farmacologico per il controllo della frequenza risultasse inefficace, si può procedere con l'ablazione del nodo atrioventricolare.

Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare si possono prescrivere i dicumarolici oppure i nuovi anticoagulanti orali.

I dicumarolici impediscono la maturazione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, sono in grado di ridurre del 60% il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, ma a causa delle numerose interazioni con farmaci e alimenti dietetici si rendono frequentemente necessari il monitoraggio dello stato coagulativo del paziente tramite l'INR e l'aggiustamento della dose del farmaco, con conseguente scarsa compliance dei pazienti verso questo tipo di trattamento; inoltre presentano un alto rischio di sanguinamenti. I farmaci appartenenti a questa classe in uso in Italia sono la warfarina sodica e l'acenocumarolo. L'aumento del rischio di sanguinamento è correlato a tre variabili: l'età maggiore a 70 anni, i primi 90 giorni di trattamento con i farmaci antagonisti della vitamina K e l'intensità dell'attività anticoagulante (INR maggiore di 4.5). L'eccessivo effetto anticoagulante da dicumarolici può essere risolto interrompendo immediatamente il trattamento e somministrando forti dosi di vitamina K (fitonadione), plasma fresco o congelato, concentrati di complesso protrombinico e fattore VIIa ricombinante.

In considerazione della scarsa maneggevolezza del warfarin (ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni farmacologiche multiple, ampie fluttuazioni dell'INR) sono stati introdotti dei nuovi farmaci anticoagulanti orali che bloccano selettivamente la trombina (dabigatran) o il fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban e edoxaban).

Questi farmaci presentano una prevedibile farmacocinetica e biodisponibilità, di modo che sia possibile usare dosi fisse del farmaco con un prevedibile effetto anticoagulante, senza necessità di un monitoraggio routinario della coagulazione.

In Italia la prescrizione di dabigatran, rivaroxaban e apixaban è stata autorizzata dall'AIFA a partire da giugno 2013 ed è soggetta a monitoraggio.

La prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali può essere fatta solo da alcune specifiche categorie di specialisti ospedalieri nell'ambito di un dettagliato piano terapeutico ed è riservata ai pazienti che presentino determinati criteri elencati nel piano terapeutico AIFA basati sugli score CHA₂DS₂-VASC e HAS-BLED, sul tempo trascorso in range INR nei pazienti già in trattamento con dicumarolici e in caso di difficoltà oggettive a eseguire i controlli INR nei pazienti.

Sono stati condotti numerosi studi sui nuovi anticoagulanti orali: RE-LY per dabigatran che ha coinvolto oltre 18.000 pazienti; gli studi ODIXa-HIP, ODIXa-HIP2, ODIXa-KNEE, ODIXa-HIP-OD, RECORD, ODIXa-DVT, EINSTEIN DVT, EINSTEIN EXT, EINSTEIN PE, ROCKET AF e XANTUS per rivaroxaban; gli studi AVERROES e ARISTOTLE per apixaban e lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 per edoxaban. I numerosi studi condotti hanno dimostrato l'efficacia nei nuovi anticoagulanti orali nel prevenire le complicanze tromboemboliche correlate alla fibrillazione atriale non valvolare e il loro profilo di sicurezza con un basso tasso di incidenza di emorragie maggiori

Per i nuovi anticoagulanti orali non sono attualmente disponibili antidoti né indagini routinarie di laboratorio in grado di quantificare e stabilire in tempi rapidi l'attività anticoagulante. Al fine di valutare il livello di anticoagulazione raggiunto nei pazienti che assumono dabigatran può essere utile eseguire il test aPTT: valori di aPTT ratio minori di 1 indicano che l'attività del farmaco è minima, valori maggiori di 1.8 potrebbero corrispondere ad una condizione di rischio emorragico. Un valore normale al test di tempo di trombina può escludere la presenza di dabigatran in circolo. Nei pazienti in terapia con rivaroxaban e apixaban può essere utile valutare il PT ratio, ma la sensibilità a questo test è molto bassa. La gestione del paziente in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali con un sanguinamento in atto di lieve entità si basa essenzialmente sul ritardare o interrompere la dose successiva; la normalizzazione dell'emostasi nei pazienti in terapia con rivaroxaban, apixaban e edoxaban avviene dopo 12-24 ore dall'ultima somministrazione del farmaco, mentre per quanto concerne dabigatran, il restaurarsi di una normale emostasi dipende dalla clearance della creatinina e varia da 24 a 48 ore. Nei sanguinamenti moderati/gravi, oltre alla sospensione della terapia anticoagulante orale, si deve procedere con un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica nel sito di sanguinamento o eventualmente l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il

ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati quali concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato o di piastrine. Per i pazienti in trattamento con dabigatran è opportuno mantenere un'adeguata diuresi e considerare l'emodialisi. Ai pazienti che presentano sanguinamenti gravi, oltre alle misure sopra descritte, bisogna somministrare carbone attivo per via orale entro due ore dall'assunzione del farmaco, inoltre deve essere tenuta in considerazione la possibilità di somministrare concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori alla dose di 25-50 UI/Kg, da ripetere dopo 4 ore se inefficaci. Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante.

L'aderenza ai nuovi anticoagulanti orali risulta in diversi studi diminuita del 30% dopo il primo mese di trattamento, tra i fattori imputabili potrebbe esserci la mancata disponibilità di un antidoto in caso di emorragia maggiore e l'assenza di un monitoraggio costante della coagulazione che possa far propendere il paziente a dimenticarsi di assumere la dose giornaliera del farmaco; inoltre la doppia somministrazione giornaliera di dabigatran e apixaban potrebbe essere uno dei fattori che induce la non aderenza nei pazienti a questa terapia.

Il nostro studio è stato condotto su pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, dimessi dal Pronto Soccorso o dal reparto di Medicina d'Urgenza Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, a cui sono stati prescritti i nuovi anticoagulanti orali tra luglio 2013 e agosto 2015.

Si tratta di uno studio prospettivo basato su un follow-up telefonico tramite questionario. L'obiettivo di suddetto studio era di valutare a distanza di 1 mese e 6 mesi se i pazienti si fossero attenuti al follow-up proposto dalle Linee Guida ESC/ERHA 2013, l'aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali e gli eventuali eventi avversi. I pazienti giunti a un mese di follow-up sono 38, mentre quelli arrivati a 6 mesi sono 27. Abbiamo registrato anche i risultati ottenuti dal follow up di un piccolo gruppo di pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali da 12 e 24 mesi.

Durante il periodo del follow-up, come atteso, è stato registrato un aumento del numero di pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali.

I risultati ottenuti mostrano una predilezione nella prescrizione di dabigatran, considerando che è stato il primo tra i nuovi anticoagulanti orali a ricevere l'autorizzazione da parte dell'AIFA.

Quasi il 30% dei pazienti a cui viene prescritto uno dei nuovi anticoagulanti orali sospende la terapia entro un mese, nella metà circa dei casi per decisione del medico di medicina generale, nella restante metà per effetti collaterali, eventi tromboembolici e per sottoporsi a intervento chirurgico senza poi riprendere il trattamento con i nuovi anticoagulanti orali.

Gli effetti collaterali dei nuovi anticoagulanti orali si sono manifestati nel 13% dei pazienti ed in particolare edema oculare, tossidermia e rialzi pressori; i sanguinamenti si sono verificati nel 5% e sono stati tutti di entità minore, si è trattato infatti di epistassi che non ha mai indotto sospensione del farmaco. Non abbiamo registrato nessun sanguinamento maggiore nell'intero follow-up. Gli eventi tromboembolici si sono verificati in un solo caso (3%) ed in particolare si trattava di un attacco ischemico transitorio; un elemento fondamentale è la totale assenza di emorragie maggiori (soprattutto gastrointestinali) e di eventi avversi fatali (soprattutto ictus emorragico) nel nostro follow-up.

Nel follow-up successivo a 6 mesi tutti i pazienti hanno continuato a seguire la terapia con i nuovi anticoagulanti orali. Il medico di medicina generale risulta informato sempre correttamente della terapia con i nuovi anticoagulanti orali intrapresa dai suoi pazienti, ma solo il 22% dei pazienti ha eseguito gli esami ematici periodici di controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo, non ottemperando le stringenti indicazioni delle linee guida attuali.

Dai nostri dati il periodo più delicato per determinare l'aderenza dei pazienti è il primo mese di terapia; la prescrizione è fatta da un medico che non segue direttamente il paziente, ma lo vede solo attraverso un contatto rapido e in un momento di forte stress emotivo come l'accesso in pronto soccorso. L'informazione del Medico di Medicina Generale risulta quindi cruciale per garantire una corretta aderenza.

Risulta evidente che uno stretto follow-up e la creazione di un canale diretto con i Medici di Medicina Generale siano necessari per garantire un'aderenza ottimale a questa nuova classe di farmaci specie nelle prime fasi di inizio della terapia

Capitolo 1: la fibrillazione atriale

§.1.1) Definizione

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata da una rapida e disordinata attivazione elettrica degli atri. Si può associare ad una risposta ventricolare irregolare, frequentemente tachicardica, se la conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare è intatta.¹ Di conseguenza si verificherà un controllo subottimale del ritmo ventricolare (sia in senso tachicardico che bradicardico), la perdita della contrazione atriale sincrona e coordinata, la variabilità battito-battito del riempimento ventricolare e un'alterazione dell'attività del sistema nervoso simpatico.^{2,3}

La European Society of Cardiology definisce la diagnosi di fibrillazione atriale come un tracciato elettrocardiografico che mostra:

- intervalli RR assolutamente irregolari, ossia intervalli RR che non hanno andamento ripetitivo e in virtù di ciò la fibrillazione atriale viene definita “arhythmia assoluta”;
- assenza di onde P;
- un ciclo atriale (l'intervallo tra due impulsi atriali), se presente, di durata generalmente variabile e inferiore ai 200 ms (> 300 battiti al minuto).⁴

§.1.2) Epidemiologia

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più frequente, la cui prevalenza è stimata in circa l'1-2% della popolazione generale. In Europa oltre 6 milioni di persone sono colpite da tale aritmia e la prevalenza è destinata a raddoppiare nei prossimi 50 anni a causa dell'invecchiamento della popolazione.

¹ Wakai A., O'Neil J.O., “Emergency management of atrial fibrillation” in Riv. Postgrad Med J, 2003,

² Ikeda T., Murai H., Kaneko S., et al., “Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation” in Riv. J Physiol, 2012: 509-518

³ Segerson N.M., Sharma N., Smith M.L., et al., “The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects” in Riv. Heart Rhythm, 2007: 20-26.

⁴ Camm A.J., Kirchhof P., Lip G. et al., “Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force For the Management of Atrial Fibrillation to the European Society of Cardiology (ESC)” in Riv. Eur Heart J, 2010: 2369-2429.

La prevalenza della fibrillazione atriale aumenta con l'età: in un esteso studio trasversale (N=17.974), la prevalenza media della fibrillazione atriale è stata pari allo 0.1% nei pazienti con età inferiore ai 55 anni, al 3.8% nei pazienti con età maggiore ai 60 anni e addirittura al 9% nei pazienti con età superiore agli 80 anni. La prevalenza è superiore negli uomini rispetto alle donne (figura 1).^{5, 6}

Lo studio Framingham ha evidenziato che circa il 25% dei soggetti, sia uomini che donne di età pari o superiore ai 40 anni, svilupperà la fibrillazione atriale nel corso della vita.⁷

I pazienti con fibrillazione atriale presentano un rischio cinque volte più alto di sviluppare ictus e ne rappresenta la causa in un quinto dei casi^{8, 9} (confronta infra §.1.8). La mortalità da fibrillazione atriale correlata a ictus risulta raddoppiata.^{10, 11}

La fibrillazione atriale è associata ad un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco e di ospedalizzazione, a una scadente qualità di vita, a una ridotta capacità di esercizio fisico e a una predisposizione alla disfunzione ventricolare sinistra.¹²

⁵ Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al., *“Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study”* in Riv. JAMA, 2001: 2370–2375.

⁶ Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., et al., *“A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study”* in Riv. Am J Med, 2002: 359–364.

⁷ Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. *“Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study”* in Riv. Circulation, 2004: 1042-1046.

⁸ Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al., *“2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines”* in Riv. Circulation, 2011: 7. 269–367.

⁹ Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al., *“Heart disease and stroke statistics–2011 update: a report from the American Heart Association”* in Riv. Circulation, 2011: 118-209.

¹⁰ Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. *“Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)”* in Riv. Eur Heart J, 2007: 2803–2817.

¹¹ Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray J.J., *“Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study”* in Riv. Heart, 2001: 516–521.

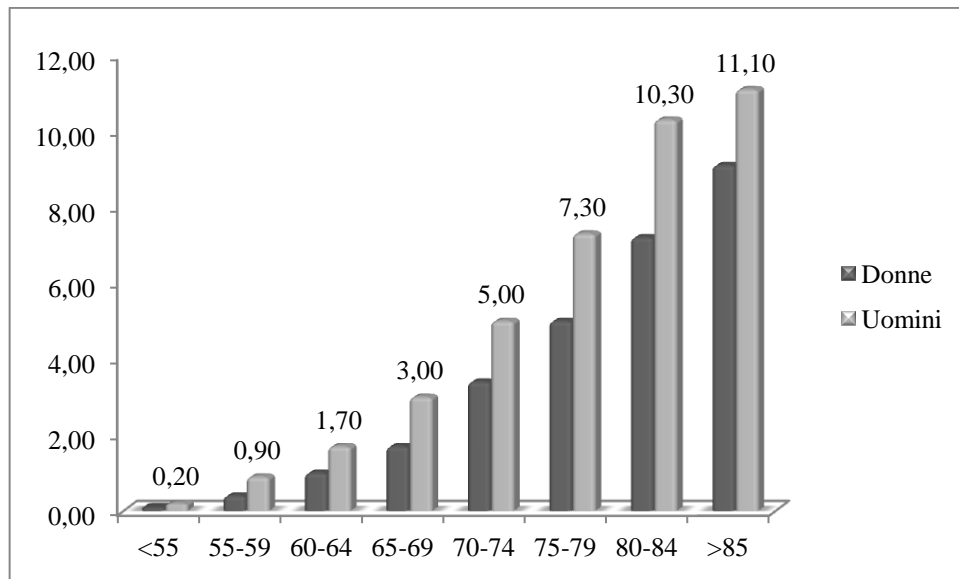


Figura 1. Prevalenza della fibrillazione atriale secondo sesso e età

§.1.3) Fattori di rischio

Solo il 12.4% dei pazienti con fibrillazione atriale non presenta altre comorbidità, condizione definita “lone atrial fibrillation”.¹³

La fibrillazione atriale è frequentemente associata a molteplici condizioni cardiovascolari^{4, 13}, che predispongono e accentuano l'aritmia stessa:

- età avanzata: verosimilmente in seguito alla perdita e all'isolamento età-dipendente del miocardio atriale e ai disturbi di conduzione associati;
- ipertensione arteriosa: di riscontro nel 60% dei pazienti con fibrillazione atriale;
- scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-IV): viene riscontrato nel 30% dei pazienti con fibrillazione atriale. Lo scompenso cardiaco può svilupparsi come conseguenza della fibrillazione atriale, ma può anche esserne la causa per effetto di aumentate pressioni atriali e per sovraccarico di volume, per disfunzione ventricolare secondaria o per stimolazione neuro-ormonale cronica;

¹² Watson T., Shantsila E., Lip G.Y., et al., “Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited” in Riv. Lancet, 2009: 155–166.

¹³ Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al., “The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management” in Riv. Europace, 2009: 423–434.

- tachicardiomiopatia: viene sospettata in presenza di disfunzione ventricolare sinistra accompagnata da elevata frequenza ventricolare in assenza di segni di cardiopatia strutturale. Viene confermata quando si ottiene un miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo adeguato controllo della frequenza o ripristino del ritmo sinusale;
- valvulopatie;
- difetti del setto interatriale;
- altri difetti cardiaci congeniti;
- coronaropatia: si riscontra in almeno il 20% della popolazione con fibrillazione atriale;
- disfunzione tiroidea;
- obesità: il 25% di pazienti con fibrillazione atriale presenta un indice di massa corporea medio di 27.5 kg/m²;
- diabete mellito: riscontrato nel 20% dei pazienti con fibrillazione atriale, può contribuire a danneggiare il miocardio atriale;
- broncopneumopatia cronica ostruttiva: presente nel 10-15% dei pazienti con fibrillazione atriale, viene considerato verosimilmente uno dei maggiori marker di rischio cardiovascolare in generale e nello specifico per la fibrillazione atriale;
- sindrome delle apnee notturne: soprattutto se associate a ipertensione, diabete mellito o cardiopatia strutturale;
- patologia renale cronica: riscontrata nel 10-15% dei pazienti con fibrillazione degli atri;
- predisposizione genetica: ¹⁴ sindrome del QT breve o lungo, sindrome di Brugada, cardiomiopatia ipertrofica, forma familiare di pre-eccitazione ventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra associata a mutazioni del gene PRKAG, forme familiari associate a mutazioni del gene che codifica per il peptide natriuretico atriale, mutazioni del gene SCN5A che portano a perdita di funzione del canale cardiaco del sodio, mutazioni che inducono aumento della funzione del canale cardiaco del potassio.

¹⁴ Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B., et al., "*Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*" in Riv. JAMA, 2004: 2851–2855.

§.1.4) Fisiopatologia

Il ritmo cardiaco normale, detto ritmo sinusale, ha origine nel nodo seno-atriale. Il nodo seno-atriale è localizzato nell'atrio destro in prossimità dello sbocco della vena cava superiore e dà origine agli impulsi elettrici cardiaci con una frequenza normalmente stimata tra i 60 e i 100 battiti al minuto. L'impulso elettrico, che origina nel nodo seno-atriale, si diffonde al miocardio dell'atrio destro stimolandone la contrazione e percorre il fascio di Bachmann in direzione dell'atrio sinistro determinando la contrazione dell'atrio sinistro. Contemporaneamente l'impulso elettrico percorre le vie internodali per raggiungere il nodo atrio-ventricolare e si diffonde ai ventricoli attraverso il Fascio di His che si dirama in due fasci, la branca destra e la branca sinistra. Le branche destra e sinistra si diramano formando le Fibre di Purkinje che permettono la diffusione dell'impulso elettrico ai ventricoli, determinando così la sistole ventricolare.

Nella fibrillazione atriale si verifica una perdita del ritmo sinusale per la presenza di attività elettrica ectopica e caotica. Secondo la teoria dei rientri multipli, la fibrillazione atriale viene perpetuata dalla presenza costante di una serie di circuiti elettrici indipendenti che si propagano in maniera caotica all'interno della muscolatura atriale. I fronti d'onda che ne derivano interferiscono costantemente tra di loro, frammentandosi e dando origine ad ulteriori onde di attivazione o bloccandosi, entrando in collisione e fondendosi tra loro. L'aritmia viene comunque sostenuta fino a quando il numero dei fronti d'onda non si riduce al di sotto di un livello critico.¹⁵

Nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale parossistica è possibile localizzare il focus di origine dell'aritmia a livello degli osti delle vene polmonari nella camera atriale sinistra, in quanto le fibre muscolari in essa contenute sono caratterizzate da un periodo refrattario molto breve e da brusche variazioni della distribuzione spaziale, mentre nei pazienti con fibrillazione atriale persistente e permanente i foci ectopici non sono ben localizzabili.⁴

Alla base della genesi dei foci ectopici sembra esserci un lento e progressivo processo di rimodellamento anatomico delle camere atriali e ventricolari innescato da cardiopatie strutturali, ipertensione sistemica, valvulopatie e caratterizzato a livello atriale da una

¹⁵ Moe .G.K, Rheinboldt W.C., Abildskov J.A., et al., "A computer model of atrial fibrillation" in Riv. Heart J, 1964: 200-220.

proliferazione e differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti con aumento della quota di tessuto connettivo e fibrosi. Il rimodellamento anatomico determina quindi una dissociazione elettrica tra i fasci muscolari che favorisce la formazione di piccoli circuiti di rientro determinando l'insorgenza e il mantenimento della fibrillazione atriale.

Dopo la comparsa della fibrillazione atriale si verificano progressivamente nel tempo delle modificazioni elettrofisiologiche, funzionali e ultrastrutturali a carico dell'atrio che porteranno alla disfunzione della contrazione atriale: riduzione del periodo refrattario effettivo, down-regulation della corrente in entrata dei canali del calcio di tipo L e up-regulation delle correnti del potassio dei canali "Inward rectifier". È stato osservato un ritorno al normale periodo di refrattarietà dopo ripristino del ritmo sinusale.⁴

§.1.4.1) Correlazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della fibrillazione atriale sono il risultato di alterazioni della conduzione atrio-ventricolare, di modificazioni emodinamiche e di aumentata suscettibilità a fenomeno tromboembolici.⁴

Nei pazienti con fibrillazione atriale e normale sistema di conduzione (in assenza di vie accessorie o di coinvolgimento del sistema His-Purkinje), il nodo atrio-ventricolare svolge una funzione di filtro che impedisce frequenze ventricolari eccessive. I principali meccanismi che limitano la conduzione atrio-ventricolare sono dati dalla refrattarietà intrinseca del nodo atrio-ventricolare e dalla conduzione occulta. Gli impulsi che giungono al nodo atrio-ventricolare, anche se non trasmessi ai ventricoli, possono alterare la refrattarietà del nodo atrio-ventricolare rallentando o bloccando i successivi battiti atriali. Inoltre durante il giorno o l'attività fisica si verificano fluttuazioni del tono simpatico e parasimpatico che modificano la frequenza ventricolare.

Per quanto riguarda le modificazioni emodinamiche, i principali fattori determinanti sono la perdita della contrazione atriale sinistra, le elevate frequenze ventricolari, l'irregolarità della risposta ventricolare e la diminuzione del flusso ematico miocardico, che vanno ad aggiungersi a possibili modificazioni a lungo termine come la cardiomiopatia atriale e ventricolare.

La perdita della contrazione atriale determina una riduzione della portata cardiaca del 5-15%, che rappresenta un evento critico per quei pazienti con compliance ventricolare ridotta.

Elevate frequenze ventricolari causano un accorciamento del tempo di diastole comportando una riduzione del riempimento ventricolare e una minor vascolarizzazione del miocardio, in quanto il maggior apporto di sangue al miocardio da parte delle arterie coronarie si verifica in diastole.

Un ritardo di conduzione inter o intraventricolare indotto da variazioni della frequenza può portare a dissincronia ventricolare sinistra e ridurre ulteriormente la portata cardiaca. L'irregolarità della frequenza ventricolare può determinare una riduzione della portata cardiaca è dovuta a relazioni forza-frequenza che provocano un'ampia variabilità nella potenza dei battiti cardiaci successivi, talora associati ad assenza di polso.

Un'altra conseguenza di un ritmo ventricolare che presenta valori persistentemente elevati al di sopra di 120-130 battiti al minuto è la tachicardiaomiopatia ventricolare.¹⁶

La terza conseguenza clinica della fibrillazione atriale è rappresentata dall'aumento del rischio tromboembolico ed è correlata a diversi fattori:

- anomalie del flusso sanguigno: l'attività elettrica atriale caotica comporta la paralisi meccanica degli atri con riduzione del flusso sanguigno atriale e stasi ematica, documentabile dalla presenza di ecocontrasto spontaneo all'ecocardiografia transesofagea. Nella fibrillazione atriale non valvolare l'auricola sinistra rappresenta nel 90% dei casi la sede elettiva di formazione di trombi. Questi trombi possono embolizzare a distanza andandosi a localizzare a livello di un'arteria cerebrale e causando ictus;
- alterazioni endocardiche: progressiva dilatazione atriale, perdita del rivestimento endoteliale e infiltrazione edematosa-flogistica della matrice extracellulare;
- alterazioni delle componenti ematiche: attivazione emostatica e piastrinica, anomalie infiammatorie e da alterata produzione di fattori di crescita.¹²

§.1.5) Classificazione

Dal punto di vista clinico, è possibile distinguere cinque tipi di fibrillazione atriale in base alla presentazione e alla durata dell'aritmia (figura 2):

¹⁶ Packer D.L., Bardy G.H., Worley S.J., et al., “*Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction*” in Riv. Am J Cardiol, 1986: 563–570.

- di prima diagnosi: si verifica quando i pazienti manifestano un episodio di fibrillazione atriale per la prima volta, indipendentemente dalla durata dell'aritmia e dalla presenza e severità dei sintomi associati;
- parossistica: se la durata della fibrillazione atriale risulta inferiore alle 48 ore e si risolve spontaneamente. Se l'aritmia persiste per un periodo superiore alle 48 ore si riducono le probabilità di conversione spontanea e deve essere presa in considerazione l'eventualità di instaurare una terapia anticoagulante;
- persistente: comprende le forme di durata superiore a 7 giorni o che necessitano di cardioversione farmacologica o elettrica per ripristinare il ritmo sinusale;
- persistente di lunga durata: vi rientrano le aritmie con durata superiore a un anno nel momento in cui viene adottata una strategia di controllo del ritmo;
- permanente: sono le forme di fibrillazione atriale non cardiovertibili elettricamente o farmacologicamente e non vengono intrapresi interventi di controllo del ritmo.

Esiste inoltre una forma di fibrillazione atriale detta silente (asintomatica) che può manifestarsi come una complicanza della fibrillazione atriale, come nel caso dell'ictus ischemico o della tachicardiomiopatia, oppure può essere riscontrata occasionalmente all'elettrocardiogramma.⁴ La fibrillazione atriale silente non diagnosticata aumenta il rischio di insorgenza di ictus criptogenetico.^{4, 17}

La fibrillazione atriale non valvolare si manifesta in assenza di stenosi reumatica della valvola mitralica, di protesi valvolari meccaniche o biologiche o di interventi di riparazione a carico della valvola mitrale.¹⁸

Il rischio di complicanze in caso di episodi di fibrillazione atriale di breve durata è lo stesso delle forme aritmiche sostenute.¹⁹

¹⁷ Roy D., Talajic M., Nattel S., et al., “*Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure*” in Riv. N Engl J Med, 2008: 2667–2677.

¹⁸ January C.T., Wann L., Alpert J.S., et al., “*2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*” in Riv. J Am Coll Cardiol, 2014: 1-76.

¹⁹ Ogawa S., Yamashita T., Yamazaki T., et al., “*Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study*” in Riv. Circ J, 2009: 242–248.

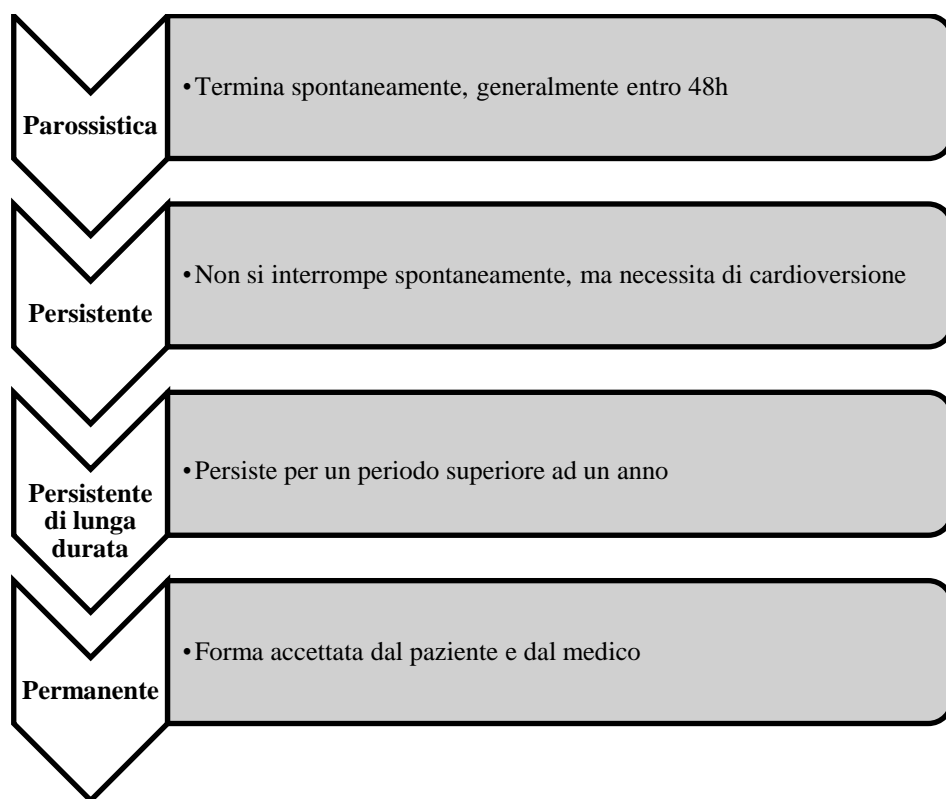


Figura 2. Classificazione della fibrillazione atriale.

§.1.6) Sintomatologia

La fibrillazione atriale può essere totalmente asintomatica, ma nella maggior parte dei casi i pazienti possono presentare palpitazioni, astenia, affanno, ansia, sudorazione, dolore toracico, senso di oppressione al petto, ridotta tolleranza allo sforzo fisico e facile affaticabilità, vertigini e sincope.

La valutazione anamnestica deve comprendere la determinazione dell'EHRA score (tabella 1) ¹⁰ che si basa sui sintomi correlati alla fibrillazione atriale che regrediscono o migliorano con il ripristino del ritmo sinusale o con un efficace controllo della frequenza.

La prima manifestazione della fibrillazione atriale può essere un ictus ischemico o un attacco ischemico transitorio.

La fibrillazione atriale ha un andamento progressivo, inizialmente si presenta con episodi sporadici e di breve durata e con il passare del tempo diventano più frequenti e prolungati.

Classe EHRA	Definizione
EHRA I	Nessun sintomo
EHRA II	Sintomi lievi: nessuna limitazione nello svolgere le normali attività quotidiane
EHRA III	Sintomi severi: difficoltà a svolgere le abituali attività quotidiane
EHRA IV	Sintomi invalidanti: incapacità a svolgere le abituali attività quotidiane

Tabella 1. EHRA score

§.1.7) Valutazione diagnostica

In caso di sintomatologia suggestiva di fibrillazione atriale si completa la valutazione anamnestica andando a ricercare il momento di insorgenza dell'aritmia, così da stabilire se si tratta di una fibrillazione atriale parossistica, persistente, persistente di lunga durata o permanente.

È necessario ricercare le cause che l'hanno determinata, eseguire un'anamnesi delle patologie cardiache ed extra-cardiache e stabilire il rischio tromboembolico, i sintomi, la terapia domiciliare, l'anamnesi familiare, i fattori di rischio potenzialmente reversibili (tabella 2)

Domande anamnestiche da rivolgere al paziente con fibrillazione atriale sospetta o certa
Durante l'episodio aritmico il ritmo cardiaco è percepito regolare o irregolare?
Presenta fattori che scatenano l'episodio aritmico es. esercizio fisico, stress emotico o assunzione di alcol?
In riferimento all'EHRA score ⁴ la sintomatologia presente durante l'episodio aritmico è moderata o severa?
Gli episodi aritmici sono frequenti o sporadici e sono di breve o lunga durata?
Quali sono le comorbidità es ipertensione, coronaropatia, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica, malattia cerebrovascolare, ictus, diabete o malattia polmonare cronica?
È presente familiarità per fibrillazione atriale?
È presente storia di abuso di alcol?

Tabella 2. L'EHRA score per la classificazione dei sintomi correlati alla fibrillazione atriale.

All'esame obiettivo può essere rilevato il pulsus inaequalis et irregularis.

Nei pazienti in cui si sospetta la fibrillazione atriale dopo anamnesi e esame obiettivo si rende necessario, per confermare la diagnosi, eseguire un esame elettrocardiografico a 12 derivazioni.

La presenza delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche determinate dalla fibrillazione atriale, presenti per un tempo sufficientemente protratto da consentire la registrazione di un elettrocardiogramma a 12 derivazioni o di un tracciato di almeno 30 secondi, permette di formulare la diagnosi di fibrillazione atriale. ^{4, 20}

Per fare diagnosi di fibrillazione atriale parossistica può rendersi necessario l'uso di un monitoraggio elettrocardiografico Holter delle 24 ore o di 7 giorni.

Gli esami di laboratorio da richiedere comprendono emocromo completo, valutazione della funzionalità tiroidea (ormoni tiroidei, ormone tiro-stimolante sierico), funzionalità renale e epatica, elettroliti, glicemia e profilo lipidico.

²⁰ Daoud E.G., Marcovitz P., Knight B.P., et al., "Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans" in Riv. Circulation, 1999: 3024-3027.

La diagnostica strumentale comprende radiografia del torace, ecocardiografia trans-toracica e ecocardiografia trans-esofagea.

La radiografia del torace è da effettuare nel sospetto di una concomitante patologia polmonare o scompenso cardiaco.

Con l'ecocardiografia trans-toracica è possibile identificare patologie cardiache strutturali e le dimensioni della camera atriale destra.

L'ecocardiografia trans-esofagea è la procedura diagnostica più sensibile e specifica per identificare la presenza di materiale trombotico a livello dell'atrio sinistro, inoltre permette di identificare alterazioni predisponenti allo sviluppo di coaguli quali la riduzione del flusso ematico atriale.^{21,22}

§.1.8) Correlazione tra fibrillazione atriale e ictus cerebri

Come accennato in precedenza, nei pazienti con fibrillazione atriale è aumentato di cinque volte il rischio di sviluppare ictus.^{8,9}

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'ictus come un segno clinico a rapido sviluppo di un evento focale o globale della funzione cerebrale che dura oltre 24 ore o conduce al decesso, senza causa apparente ad esclusione dell'origine vascolare.²³

I sintomi dell'ictus includono improvvisa debolezza o insensibilità del volto, delle braccia e delle gambe (che spesso colpiscono un solo lato del corpo), confusione, difficoltà di eloquio o comprensione, difficoltà di deambulazione, perdita di equilibrio, vertigini, forte cefalea e sincope.

Esistono due tipi di ictus:²⁴

- ictus ischemico: causato da improvvisa ostruzione di un'arteria deputata all'irrorazione dell'encefalo, rappresenta l'80% di tutti gli ictus. Può essere

²¹ Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., et al., "Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2001: 1411-1420.

²² Manning W.J., Silverman D.U., Keighley C.S., et al., "Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study" in Riv. J Am Coll Cardiol, 1995: 1354:1361.

²³ Hatano S., "Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report" Bulletin of the World Health Organisation, 1976: 541-553.

²⁴ Wolfe C., Rudd A., "The Burden of Stroke White Paper: Raising awareness of the global toll of stroke-related disability and death" 2007.

trombotico (il coagulo di sangue si sviluppa nell'encefalo) o embolico (il coagulo si forma in un'altra parte del corpo, si frammenta e si mobilita arrivando fino all'encefalo);

- ictus emorragico: causato dall'emorragia cerebrale successiva alla rottura di un vaso sanguigno e si verifica nel 20% dei casi.

Nella tabella 3 sono elencati i fattori di rischio per ictus²⁵

Fattori di rischio per ictus
Fibrillazione atriale
Iperensione arteriosa
Diabete Mellito
Depressione
Tabagismo
Consumo di bevande alcoliche
Dieta inadeguata (diet risk score)
Attività fisica insufficiente

Tabella 3. Fattori di rischio per ictus

I pazienti con fibrillazione atriale, secondo lo studio Framingham, hanno un rischio di ictus all'incirca del 24%,²⁶ presentano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con ritmo sinusale e possono avere più frequentemente disabilità a lungo termine o decesso.²⁷ La maggior gravità dei casi di ictus in pazienti con fibrillazione atriale è determinata dall'origine cardioembolica.²⁸ I coaguli di maggiore dimensione, caratteristici dell'ictus cardioembolico, si incuneano nelle arterie più grandi del cervello

²⁵ O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al., "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INERSTROKE study): a case-control study" in Riv. Lancet, 2010: 112-123.

²⁶ Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B., et al., "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study" in Riv. Stroke, 1991: 983-988.

²⁷ Jorgense H.S., Nakayama H., Reith J., et al., "Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study" in Riv. Stroke, 1996: 1765-1769.

²⁸ Ferro J.M., "Cardioembolic stroke: an update" in Riv. Lancet Neurol, 2003: 177-188.

e causano infarti superficiali di grandi dimensioni nell'arteria cerebrale. Il 50% degli ictus ischemici cardioembolici è associato alla fibrillazione atriale.²⁹

§.1.8.1) Stratificazione del rischio di ictus cerebrali e di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Le linee guida della European Society of Cardiology suggeriscono di usare il modello CHA₂DS₂-VASc score per stratificare il rischio di ictus e tromboembolismo in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare^{4, 30, 31} e individuare la terapia antitrombotica più adatta per i pazienti con fibrillazione atriale.

I fattori di rischio maggiori sono rappresentati da pregresso ictus o attacco ischemico transitorio e età uguale o maggiore a 75 anni.

I fattori di rischio minori comprendono lo scompenso cardiaco e la disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore a 40%), età 65-74 anni, storia di ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, malattia vascolare (infarto miocardico, placche aortiche complicate, precedente rivascolarizzazione) e sesso femminile.

I fattori di rischio sono cumulativi e la contemporanea presenza di due o più fattori di rischio minori può determinare un rischio di ictus elevato tale da rendere necessaria la terapia anticoagulante.

Nella tabella 4 sono riportati i dettagli dell'acronimo CHA₂DS₂-VASc e i valori per ogni fattore di rischio.

²⁹ Jabaudon D., Sztajzel, Sievert K., et al., "Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack" in Riv. Stroke, 2004: 1647-1651.

³⁰ Lip G.Y.H., Nieuwlaat R., Pisters R., et al., "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factors based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation" in Riv. Chest, 2010: 263-272.

³¹ van Staa T.P., Setakis E., Di Tanna G.L. et al., "A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice" in Riv. J Thromb Haemost, 2011: 39-48.

Fattori di rischio CHA ₂ DS ₂ -VASc	Punti
Cardiac failure	1
Hypertension	1
Age >- 75	2
Diabetes	1
Stroke	2
Vascular disease	1
Age 65-74	1
Sex categor (female)	1

Tabella 4. Modello di stratificazione del rischio di ictus CHA₂DS₂-VASc

Capitolo 2: La terapia della fibrillazione atriale

Il trattamento della fibrillazione atriale ha lo scopo di migliorare la sintomatologia e di prevenire l'insorgenza di gravi complicanze.

La prevenzione delle complicanze si basa sulla terapia antitrombotica, sul controllo della frequenza ventricolare e su un adeguato trattamento delle cardiopatie coesistenti.

In alcuni casi si può assistere ad un miglioramento della sintomatologia con questi approcci terapeutici, ma in altri casi è necessario intervenire con la cardioversione per il controllo del ritmo e la terapia antiaritmica o ablativa.⁴

§.2.1) Prevenzione rischio tromboembolico

La maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale acuta deve essere sottoposta a terapia anticoagulante, ad eccezione di quelli che presentano un basso rischio di complicanze tromboemboliche (nessun fattore di rischio per ictus) e che non devono essere sottoposti a cardioversione (es. fibrillazione atriale che termina spontaneamente entro 24-48h).

Le opzioni farmacologiche convenzionali per la prevenzione a lungo termine dell'ictus in fibrillazione atriale includono anticoagulanti orali, quali gli antagonisti della vitamina K e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui l'acido acetilsalicilico.

Nel corso degli anni sono stati fatti numerosi studi circa l'efficacia e sicurezza dei vari farmaci preposti alla riduzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare.

La metanalisi "Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation"³² ha stabilito una riduzione del 64% del numero di ictus nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K nel range terapeutico con INR 2.0-3.0. Durante la stessa indagine è stato evidenziato che la terapia con acido

³² Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I., "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation" in Riv. Ann Intern Med, 2007: 857-867.

acetilsalicilico non riduce in maniera significativa l'incidenza di ictus e i suoi effetti si esplicano prevalentemente nel ridurre il rischio di ictus non cardioembolico.³³

Sono stati condotti nove studi di confronto tra gli antagonisti della vitamina K e l'acido acetilsalicilico che hanno dimostrato una significativa superiorità del trattamento con i primi, con una riduzione del rischio relativo di ictus del 39%.

In particolare, nello studio BAFTA è stata evidenziata una maggior efficacia da parte degli antagonisti della vitamina K in range terapeutico rispetto all'acido acetilsalicilico nel ridurre il rischio di ictus fatale o invalidante (ischemico e emorragico), presentando lo stesso rischio di emorragie maggiori, in particolare nei pazienti anziani.³⁴

Nell'aggiornamento 2013 delle linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale³⁵ viene consigliato l'uso di modelli di stratificazione del rischio di ictus e tromboembolico al fine di determinare la terapia antitrombotica più adatta per i pazienti con fibrillazione atriale.

Il modello di riferimento è il CHA₂DS₂-VASc score (vedi §.1.8.1) e nei pazienti che presentino un punteggio di zero non è necessaria nessuna terapia antitrombotica, in quanto il rischio annuo di eventi tromboembolici è 0%.³⁰

Il rischio di ictus in pazienti con CHA₂DS₂-VASc score di 1 è 1.3% annuo e la scelta terapeutica deve basarsi sul singolo fattore di rischio presente, sul rischio emorragico e sul beneficio che il paziente potrebbe trarre dalla terapia. Nei pazienti che presentino un solo fattore di rischio minore di ictus non è indicata la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico, in quanto è minor efficace rispetto agli antagonisti della vitamina K nel prevenire gli episodi di ictus, a fronte di un rischio emorragico non molto inferiore; pertanto, in caso di CHA₂DS₂-VASc score 1, è raccomandata la somministrazione degli anticoagulanti orali, ma se il paziente non è eleggibile a questo tipo di trattamento è

³³ Miller V.T., Rothrock J.F., Pearce L.A., et al., "Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators" in Riv. Neurology, 1993: 32-36.

³⁴ Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al., "Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial" in Riv. Lancet, 2007: 493-503.

³⁵ Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A., et al., "Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it?" in Riv. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005: 298-301.

consigliabile prescrivere la doppia antiaggregazione con acido acetilsalicilico e clopidogrel, che nello studio ACTIVE, si è dimostrata superiore al solo acido acetilsalicilico nel ridurre il rischio tromboembolico (ma inferiore agli antagonisti della vitamina K) a fronte di un aumento del rischio emorragico.^{36, 37}

Ai pazienti che presentino fattori di rischio tali da determinare un CHA₂DS₂-VASc score uguale o maggiore di 2 viene raccomandata la terapia anticoagulante orale.

Nella tabella 5 vengono riassunte le linee guida AIAC 2013 per la gestione della fibrillazione atriale.

Categoria di rischio	Raccomandazioni
CHA ₂ DS ₂ -VASc score uguale o maggiore 2	Anticoagulante orale
CHA ₂ DS ₂ -VASc score 1	Anticoagulante orale o doppia antiaggregazione
CHA ₂ DS ₂ -VASc score 0	Nessuna terapia antitrombotica

Tabella 5. Schema linee guida AIAC per il trattamento antitrombotico della fibrillazione atriale

Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci anticoagulanti orali da impiegare nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, quali il dabigatran (inibitore diretto della trombina), il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban (inibitori diretti del fattore X attivato), che non necessitano un monitoraggio dell'INR (confronta infra §.3.2).

Nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia con warfarin, i nuovi anticoagulanti sono da raccomandare in presenza di:

- difficoltà logistiche nell'effettuare un costante e corretto monitoraggio dell'INR;

³⁶ Connolly S, Pogue J, Hart R, et al., ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, "Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial" in Riv. Lancet, 2006: 1903-1912.

³⁷ Connolly S., Pogue J., Hart R., et al., ACTIVE Investigators, "Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2009: 2066-2078.

- pregresso ictus ischemico;
- pregressa emorragia intracranica;
- giovane età;
- paziente candidato alla cardioversione elettrica.

Nei pazienti che hanno assunto in precedenza il warfarin è possibile lo switch ai nuovi anticoagulanti orali in caso di:

- difficoltà logistiche nell'effettuare un costante e corretto monitoraggio dell'INR;
- labilità dell'INR;
- impiego giornaliero di basse dosi di warfarin (8-10 mg/settimana);
- pregressa emorragia maggiore (escluse quelle gastro-intestinali);
- tempo trascorso nel range terapeutico inferiore al 60%;
- impiego a lungo termine di farmaci che interferiscono con il warfarin, ma che non interagiscono con i nuovi anticoagulanti orali;
- pregressa emorragia cerebrale o ictus/TIA pur rientrando nel range terapeutico del warfarin.

§.2.1.1) Stratificazione del rischio emorragico

I pazienti che assumono una terapia anticoagulante orale sono maggiormente esposti ad un rischio di sviluppare emorragie, pertanto è stato necessario individuare i fattori di rischio predisponenti ad uno stato emofiliaco e raggrupparli in uno score, l'HAS-BLED. I fattori di rischio correlati ad un aumentato rischio di sanguinamento sono l'ipertensione, la disfunzione renale o epatica, un precedente ictus, un precedente evento emorragico, la difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico 2.0-3.0, l'età avanzata (maggiore di 65 anni) e l'utilizzo a lungo termine di farmaci che presentano interazioni farmacologiche con il warfarin o l'abuso di alcol.³⁸

Un punteggio HAS-BLED maggiore o uguale a 3 indica un elevato rischio emorragico per cui è necessario prestare particolare attenzione nella scelta del trattamento anticoagulante.

Nella tabella 6 sono raggruppati i fattori di rischio emorragici dell'HAS-BLED.

³⁸ Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., et al., "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey" in Riv. Chest, 2010: 1093-1100.

Fattori di rischio emorragico	Punteggio
Hypertension	1
Abnormal renal or liver function	1,2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly	1
Drugs or Alcohol	1

Tabella 6. HAS-BLED score

§.2.2) Cardioversione

La cardioversione è una procedura terapeutica finalizzata al ripristino del ritmo sinusale nei pazienti che presentano la fibrillazione atriale.

Molti episodi di fibrillazione atriale terminano spontaneamente entro poche ore o giorni dall'insorgenza. In caso di indicazione medica, persistenza dei sintomi nonostante un adeguato controllo della frequenza o qualora la terapia sia rivolta al controllo del ritmo, si può procedere alla cardioversione.

La maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale di insorgenza inferiore alle 48h possono essere cardiovertiti a ritmo sinusale senza rischio di ictus se viene impiegata eparina non frazionata o a basso peso molecolare.

Nei casi di fibrillazione atriale di durata superiore alle 48h o quando non si possa stabilire con certezza il momento d'insorgenza, prima della cardioversione può essere eseguita un'ecocardiografia transesofagea per escludere la presenza di trombi intracardiaci, in alternativa alla somministrazione di terapia anticoagulante orale per almeno tre settimane prima della cardioversione.²¹

L'ecocardiografia transesofagea permette di individuare la presenza di trombosi in atrio sinistro e in auricola sinistra e di identificare la presenza di ecocontrasto spontaneo e di placche aortiche complicate.

Se l'ecocardiografia transesofagea esclude la presenza di trombi, si procede con la somministrazione di eparina non frazionata o a basso peso molecolare prima della

cardioversione e continuata successivamente fino al raggiungimento dell'INR target con gli anticoagulanti orali.

Se l'operatore individua all'ecocardiografia transesofagea formazioni trombotiche in atrio sinistro o in auricola sinistra, è necessario proseguire il trattamento con anticoagulanti orali per almeno tre settimane e poi ripetere l'ecocardiografia transesofagea. Se dopo tre settimane non si è ottenuta la risoluzione dei trombi presenti in atrio sinistro e in auricola sinistra, allora la strategia del controllo del ritmo potrà essere modificata in una strategia del controllo della frequenza cardiaca a causa dell'elevato rischio tromboembolico della cardioversione stessa.⁴

§.2.2.1) Cardioversione farmacologica

La cardioversione farmacologica si avvale dell'utilizzo di farmaci antiaritmici per endovena che agiscono sulle proprietà elettriche del cuore per eliminare l'origine dell'attività irregolare consentendo il ristabilirsi di un ritmo regolare.

Le percentuali di conversione a ritmo sinusale con i farmaci antiaritmici sono inferiori a quelle ottenibili con la cardioversione elettrica, ma questa tecnica non richiede sedazione o anestesia e può essere utilizzata per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale.⁴

La somministrazione dei farmaci anti-aritmici deve essere fatta sotto la diretta supervisione del medico e sotto monitoraggio elettrocardiografico che deve essere continuato dopo la fine dell'infusione del farmaco, per un periodo di tempo pari alla metà dell'emivita di eliminazione del farmaco, in modo da individuare precocemente effetti proaritmici negativi, quali proaritmie ventricolari, arresto sinusale o blocco atrio-ventricolare.

I farmaci anti-aritmici utilizzati sono flecainide, propafenone, amiodarone, ibutilide, vernakalant.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia⁴ raccomandano nei pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza senza cardiopatia strutturale l'uso di flecainide o propafenone e.v., in caso di cardiopatia strutturale si deve prediligere il trattamento con amiodarone e.v.

§.2.2.2) Cardioversione elettrica

La cardioversione elettrica si avvale di un defibrillatore esterno che, tramite elettrodi o piastre applicati al torace del paziente, eroga una scarica elettrica di 3200 W in modo da ristabilire il ritmo sinusale. Si tratta di una procedura che necessita di sedare il paziente e deve essere eseguita in ospedale, sotto la supervisione del medico e sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo.

Il successo della cardioversione elettrica viene documentato con la comparsa delle onde P al tracciato elettrocardiografico dopo l'erogazione dello shock.

I rischi e le complicanze correlate a questa procedura sono rappresentati dallo sviluppo di eventi tromboembolici o di aritmie post-procedura e dai rischi derivanti dall'anestesia generale.

§.2.3) Ablazione transcatetere in atrio sinistro

L'ablazione è una procedura che consiste nel distruggere le zone del cuore responsabili dell'insorgenza e del perpetuarsi della fibrillazione atriale.

L'ablazione tramite radiofrequenza si avvale dell'utilizzo di sonde inserite tramite la vena femorale e che raggiungono l'atrio sinistro in prossimità delle vene polmonari. Un catetere viene posizionato a livello dell'orifizio delle vene polmonari in modo che intercetti gli impulsi elettrici isolando il restante tessuto cardiaco, con l'altro catetere si esegue l'ablazione tramite radiofrequenze dell'area attorno allo sbocco delle vene polmonari.

Le complicanze di questa procedura sono rappresentate da stenosi delle vene polmonari, tamponamento cardiaco e paralisi del nervo frenico.

L'isolamento elettrico delle vene polmonari consente di ottenere buoni risultati nella fibrillazione atriale parossistica (dove nell'eziopatogenesi dell'aritmia prevalgono i trigger per lo più a partenza dalle vene polmonari), ma non risulta altrettanto efficace nella forma persistente, in particolare in quella di lunga durata (nel cui determinismo

prevalgono le alterazioni del substrato quali la dilatazione e la fibrosi atriale sinistra).^{39, 40}

Nella fibrillazione atriale persistente è pertanto necessario eseguire anche l'ablazione dei potenziali elettrici atriali frammentati, i cosiddetti CFAE (complex fractionated atrial electrograms) e/o lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico, della parete posteriore e del tetto dell'atrio sinistro.⁴¹

In questo modo si espone inevitabilmente il paziente a un maggior danno atriale e un rischio più elevato di complicanze, quali perforazione cardiaca e pro-aritmia (flutter atriale atipico e tachicardie atriali da macrorientro).⁴²

L'ablazione transcateretere è riservata ai pazienti con fibrillazione atriale che presentano sintomatologia persistente nonostante la terapia medica per il controllo del ritmo e della frequenza, in assenza di una importante cardiopatia sottostante.⁴

Per i pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente con importante cardiopatia strutturale sottostante si predilige iniziare il trattamento con farmaci antiaritmici prima dell'ablazione transcateretere, in quanto risulta più difficile ottenere il ripristino del ritmo sinusale con la terapia ablativa.

§.2.4) Controllo della frequenza

La risposta ventricolare sotto fibrillazione atriale dipende dal tono neurovegetativo e dalle caratteristiche elettrofisiologiche del sistema di conduzione elettrico del cuore.

La terapia per il controllo della frequenza determina un rallentamento del ritmo di contrazione ventricolare, principale responsabile della sintomatologia della fibrillazione atriale.

Dal 2000 al 2009 sono stati condotti diversi studi sul controllo del ritmo e sul controllo della frequenza in pazienti con fibrillazione atriale: PIAF (Pharmacological Intervention

³⁹ Calkins H., "Catheter ablation to maintain sinus rhythm" in Riv. Circulation, 2012: 1439-1445.

⁴⁰ Raviele A., Natale A., Calkins H., et al., "Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update" in Riv. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012: 890-923.

⁴¹ Brooks A.G., Stiles M.K., Laborde J., et al., "Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review" in Riv. Heart Rhythm, 2010: 835-846.

⁴² Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A., et al., "Idrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it?" in Riv. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005: 298-301.

in Atrial Fibrillation)⁴³, AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)⁴⁴, RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation)⁴⁵, STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation),⁴⁶ HOT CAFé (How To Chronic Atrial Fibrillation)⁴⁷, AF-CHF (Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure)¹⁷, J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation).¹⁹

Tali studi hanno evidenziato la non superiorità di una strategia sull'altra nella prevenzione dei fenomeni trombo-embolici e nella riduzione della mortalità; la terapia per il controllo della frequenza deve rappresentare l'approccio iniziale per i pazienti anziani con fibrillazione atriale e sintomatologia lieve (EHRA 1)^{17, 45, 46} e il controllo della frequenza deve essere mantenuto durante l'intero periodo di controllo del ritmo al fine di garantire una frequenza ventricolare nei limiti della norma al presentarsi di recidive di fibrillazione atriale.⁴⁵

Inizialmente il controllo della frequenza deve essere moderato, con valori di frequenza cardiaca a riposo <110 bpm.⁴⁶

Il controllo del raggiungimento della frequenza ottimale deve essere periodicamente monitorato mediante registrazioni Holter di 24 ore, ma se i sintomi sono correlati all'esercizio fisico, può essere eseguito un test da sforzo.

I farmaci utilizzati per il controllo della frequenza sono:

⁴³ Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J., "Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial" in Riv. Lancet, 2000: 1789–1794.

⁴⁴ AFFIRM Investigators, "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2002: 1825–1833.

⁴⁵ Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al., "A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2002: 1834–1840.

⁴⁶ Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al., and the STAF Investigators, "Randomized trial of rate-control versus rhythmcontrol in persistent atrial fibrillation" in Riv. J Am Coll Cardiol, 2003: 1690–1696.

⁴⁷ Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A., et al., "Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study" in Riv. Chest, 2004: 476–486.

- beta-bloccanti (metoprololo, bisoprololo, atenololo, esmololo, propanololo, carvedilolo): efficaci nel controllo della frequenza in caso di aumento del tono adrenergico o di ischemia miocardica sintomatica associata a fibrillazione atriale;⁴
- calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem): efficaci nel trattamento acuto e cronico per il controllo della frequenza nella fibrillazione atriale, ma non devono essere somministrati nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica a causa del loro effetto inotropo negativo;⁴
- digossina e digitossina: sono in grado di controllare la frequenza a riposo, ma non durante l'attività fisica;⁴
- dronedarone: riduce la frequenza a riposo e durante l'attività fisica, da utilizzare per la terapia cronica;⁴
- amiodarone; permette di ottenere un controllo del ritmo e della frequenza.

§.2.4.2) Ablazione transcateretere del nodo atrioventricolare

L'ablazione del nodo atrioventricolare è un'opzione molto efficace per il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti affetti da fibrillazione atriale.

La procedura induce il blocco atrioventricolare completo tramite l'arresto selettivo della conduzione a livello del nodo atrioventricolare o del fascio di His mediante catetere ablatore, utilizzando come fonte di energia l'erogazione di radiofrequenze.

L'ablazione transcateretere viene impiegata qualora il trattamento farmacologico per il controllo della frequenza o per il controllo del ritmo risultino inefficaci.

Questo trattamento è irreversibile e consente un miglioramento della qualità della vita con tassi di mortalità paragonabili a quelli della popolazione generale.

Capitolo 3: La terapia anti-coagulante orale

La funzione principale della cascata coagulativa è di mantenere l'integrità vascolare ed è costituita da una serie di reazioni enzimatiche che modificano i proenzimi inattivi in enzimi attivati portando alla formazione della trombina (fattore II attivato). La trombina converte il precursore solubile fibrinogeno nella proteina insolubile fibrina.^{48, 49, 50}

La cascata della coagulazione viene suddivisa nella via estrinseca e in quella intrinseca, che convergono dove il fattore X è attivato.

La via intrinseca inizia con l'attivazione del fattore di Hageman (fattore XII), mentre la via estrinseca è attivata dal fattore tissutale, una lipoproteina che viene esposta nel sito della lesione endoteliale.^{51, 52}

La cascata della coagulazione viene regolata da tre tipi di anticoagulanti naturali: antitrombine che inibiscono la trombina e altre serin-proteasi (fattori IXa, Xa, XIa e XIIa), le proteine C e S che inattivano i fattori Va e VIIIa, l'inibitore della via del fattore tissutale che blocca il fattore Xa e il fattore tissutale.⁵³

L'attivazione della cascata coagulativa porta ad attivarsi anche la cascata fibrinolitica, che limita il processo di emostasi e inizia con la conversione del plasminogeno in plasmina attraverso la via intrinseca, il plasminogeno-simil urochinasi e il tissue-type plasminogeno.

La plasmina scinde la fibrina ottenendo i prodotti di degradazione della fibrina.

⁴⁸ Bick R.L., Murano G., *"Physiology of hemostasis"* In Riv. Clin Lab Med, 1994: 677-707.

⁴⁹ Hoffman M., Monroe D.M. 3rd., *"A cell-based model of hemostasis"* In Riv. Thromb Haemost, 2001: 958-965.

⁵⁰ Norris L.A., *"Blood coagulation"* in Riv. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003: 369-383.

⁵¹ Kato H., *"Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects"* In Riv. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002: 539-548.

⁵² Semeraro N., Colucci M., *"Tissue factor in health and disease"* in Riv. Thromb Haemost., 1997: 759-764.

⁵³ Galino P., *"The inhibitor of tissue factor: factor VII pathway"* in Riv. Thromb Res, 2002: 257.

§.3.1) Dicumarolici

I farmaci antagonisti della vitamina K sono molto efficaci nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare,^{32, 54} ma a causa delle numerose interazioni con farmaci e alimenti dietetici si rendono frequentemente necessari il monitoraggio dello stato coagulativo del paziente e l'aggiustamento della dose del farmaco, con conseguente scarsa compliance dei pazienti verso questo tipo di trattamento.^{5, 55, 56}

§.3.1.1) Definizione, indicazioni d'uso

I dicumarolici sono farmaci a basso peso molecolare che derivano dal dicumarolo (cumarina).

Il meccanismo d'azione dei dicumarolici è di impedire la maturazione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti.

Questi farmaci sono indicati nella profilassi del tromboembolismo venoso e nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare e della fibrillazione atriale, dell'infarto miocardico, dell'ictus tromboembolico e della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

I farmaci appartenenti a questa classe in uso in Italia sono la warfarina sodica e l'acenocumarolo.

La warfarina sodica di impiego clinico è una miscela racemica formata da uguali dosi di due enantiomorfi: S-warfarin levogiro e R-warfarin destrogiro, con un'emivita plasmatica media di 36 ore.

L'acenocumarolo ha una emivita di circa 12 ore.

⁵⁴ Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., "Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" in Riv. Chest, 2004: 429S-456S.

⁵⁵ Albers G.W., Yim J.M., Belew K.M., et al., "Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals" in Riv. Arch Intern Med, 1996: 2311-2316.

⁵⁶ Piccini J.P., Hernandez A.F., Zhao X., et al., "Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure" in Riv. J Am Coll Cardiol, 2009: 1280-1289.

§.3.1.2) Farmacocinetica e farmacodinamica

Il warfarin ha una biodisponibilità del 100%, viene rapidamente assorbito a livello intestinale e raggiunge il picco di concentrazione dopo 90 minuti.

La quota di warfarin legata all'albumina è 97-99%, ciò contribuisce al ridotto volume di distribuzione, alla lunga emivita plasmatica ed alla mancanza di escrezione urinaria del farmaco immodificato.

Il warfarin viene metabolizzato dai citocromi presenti a livello epatico e renale, viene escreto con la bile o con le urine.

I dicumarolici a livello del fegato bloccano in maniera competitiva l'enzima epossido-reduttasi, responsabile della riduzione della vitamina K-eossido a vitamina K e in questo modo impediscono la gamma-carbossilazione di alcuni residui glutammici della protrombina e dei fattori VII, IX, X.⁵⁷

Il gene che codifica per l'enzima vitamina K-eossido reduttasi è soggetto a polimorfismi, responsabili della diversa risposta al warfarin dei singoli pazienti.⁵⁸

L'azione del warfarin necessita di un tempo di latenza di 8-12 ore per esplicare il proprio effetto anticoagulante perché dipende dal progressivo esaurimento dei fattori della coagulazione maturi presenti in circolo.

§.3.1.3) Somministrazione e posologia

Il warfarin è presente in commercio come compresse da 5 mg, l'acenocumarolo è disponibile in compresse da 1 e 4 mg.

La terapia anticoagulante orale deve essere iniziata con dosi di warfarin di 5-10 mg/die, in questo modo si ottiene la stabilizzazione del tempo di protrombina dopo una settimana per cui è possibile passare alla dose di mantenimento di 5-7 mg/die.

Se viene intrapresa una terapia a base di warfarin a lungo termine, è necessario che il tempo di protrombina si attesti intorno al 25% del valore basale, se risultasse inferiore al 20% sarebbe necessario ridurre o sospendere il warfarin fino al raggiungimento del valore minimo accettabile.

⁵⁷ Katzung B.G., *"Farmacologia Generale e Clinica"*, Padova: Piccin, Ottava edizione italiana.

⁵⁸ Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al., *"Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose"* in Riv. N Engl J Med, 2005: 2285-2293.

§.3.1.4) Monitoraggio terapeutico

Il warfarin è in grado di ridurre del 60% il rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale, ma necessita di un monitoraggio stretto tramite esami del sangue volti a determinare INR (International Normalised Ratio), di frequenti aggiustamenti di dose e inoltre presenta un alto rischio di sanguinamenti.⁵⁹

INR è il rapporto tra il tempo di protrombina del paziente e il tempo di protrombina medio di laboratorio standardizzato sulla base dell'indice di sensibilità internazionale (ISI) del particolare tipo di tromboplastina utilizzato e fornisce una stima di quanto tempo impiega il sangue del paziente a coagulare.

Il valore consigliato di INR nella profilassi e trattamento della malattia trombotica è 2-3, mentre in caso di pazienti portatori di valvole meccaniche è 2,5-3,5.

§.3.1.5) Controindicazioni e tossicità, interazioni con altri farmaci, restrizioni dietetiche

L'uso dei farmaci antagonisti della vitamina K non è indicato in caso di:

- ipersensibilità al farmaco;
- gravidanza: questi farmaci attraversano facilmente la barriera placentare determinando problematiche a carattere emorragico nel feto e malformazioni ossee;⁶⁰
- epatopatie gravi;
- insufficienza renale grave;
- tendenza alle emorragie;
- ulcerazioni attive, sanguinamenti in atto;
- discrasie ematiche (es. anemia, leucopenia, agranulocitosi);
- operazioni recenti o previste a carico del SNC o dell'occhio;
- traumi associati a grandi ferite esposte;

⁵⁹ Donnan G.A., Dewey H.M., Chambers B.R., *"Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era?"* in Riv. Lancet Neurol, 2004: 305-308.

⁶⁰ Sathienkijkanchai A., Wasant P., *"Fetal warfarin syndrome"* In Riv. J Med Assoc Thai, 2005: 246S-250S.

- emorragia cerebrovascolare, aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta;
- pericardite, effusione pericardica, endocarditi batteriche
- inadeguatezza delle strutture di laboratorio, mancanza di collaborazione da parte del paziente (es. pazienti anziani, alcolisti, psicotici);
- concomitante terapia con iperico, in quanto esso diminuisce le concentrazioni plasmatiche e di conseguenza l'effetto del warfarin;⁶¹
- ipertensione maligna;
- deficit di proteina C (rischio di necrosi cutanea da warfarin);
- poliartrite.

I dicumarolici presentano numerose interazioni con altri farmaci per fenomeni di induzione enzimatica, inibizione enzimatica, ridotto legame a proteine plasmatiche, sinergismo e antagonismo competitivo.

La contemporanea somministrazione di farmaci antiaggreganti piastrinici e warfarin favorisce lo sviluppo di demenza, situazione correlata all'eccessiva scoagulazione che determinerebbe il reiterarsi di microsanguinamenti cronici con conseguente danno cerebrale.⁶²

Tra i farmaci in grado di potenziare l'effetto anticoagulante del warfarin troviamo: fenilbutazone, silfinpirazone, metronidazolo, fluconazolo, amiodarone, cefalosporine di terza generazione.

I farmaci che riducono l'effetto anticoagulante sono i barbiturici e la rifampicina, colestiramina, vitamina K, spironolattone.

Le abitudini alimentari possono influire sulle concentrazioni ematiche e funzionali dei dicumarolici: i vegetali a foglia verde (lattuga, spinaci, etc.) contengono elevate quantità di vitamina K per cui possono contrastare l'effetto dei farmaci anticoagulanti.⁶³

⁶¹ Madabushi R., Frank B., Drewelow B., et al., "Hyperforin in St. John's wort drug interactions" in Riv. Eur J Clin Pharmacol, 2006: 225-233.

⁶² Jacobs V., Woller S.C., Stevens S.M., et al., "Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent is Associated With Long-Term Risk of Dementia" in Riv. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015: doi: 10.1111/jce.12776.

⁶³ Franco V., Polanczyk C.A., Clausell N., et al., "Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols" in Riv. Am J Med , 2004: 651-656.

Non viene sconsigliato il consumo di verdure a foglia verde ai pazienti in trattamento con farmaci antagonisti della vitamina K, ma ne viene consigliata l'assunzione quantitativamente costante, al fine di garantire un raggiungimento e mantenimento dell'effetto farmacologico dell'anticoagulante stabile.⁶²

§.3.1.6) Sanguinamenti e annullamento dell'effetto dei farmaci antagonisti della vitamina K

I dicumarolici riducono il rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale del 64%, ma determinano un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori dell'ordine del 1-3% annuo.^{32, 64, 65, 66}

I sanguinamenti maggiori sono rappresentati dall'emorragia intracranica o retroperitoneale (documentata con la tomografia computerizzata o con la risonanza magnetica), sanguinamenti intraoculari (esclusi quelli congiuntivali), l'ematoma muscolare spontaneo associato a sindrome compartimentale, emorragie con necessità di chirurgia o manovre invasive, qualsiasi sanguinamento attivo da un orifizio che si accompagni a riduzione della pressione arteriosa sistolica sotto 90 mmHg, oliguria e riduzione di 2 gr dell'emoglobina.⁶⁷

L'aumento del rischio di sanguinamento è correlato a tre variabili: l'età maggiore a 70 anni, i primi 90 giorni di trattamento con i farmaci antagonisti della vitamina K e l'intensità dell'attività anticoagulante (INR maggiore di 4.5).⁶⁸

L'eccessivo effetto anticoagulante da dicumarolici può essere risolto interrompendo immediatamente il trattamento e somministrando forti dosi di vitamina K (fitonadione),

⁶⁴ Group, European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study, "Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke" in Riv. Lancet, 1993: 1255-1262.

⁶⁵ Schulman S., Beyth R.J., "Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation" in Riv. Eur Heart J, 2005: 34S-40S.

⁶⁶ Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M., et al., "Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation" in Riv. CMAJ, 2013: 121-127.

⁶⁷ Makris M., van Veen J.J., Maclean R.J., "Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient" in Riv. Thromb Thrombolysis, 2010: 171-181.

⁶⁸ Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., et al., "Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation" in Riv. Circulation, 2007: 2689-2696.

plasma fresco o congelato, concentrati di complesso protrombinico e fattore VIIa ricombinante.⁵⁷

La sola interruzione della somministrazione dei dicumarolici viene riservata ai pazienti asintomatici con un range INR alto oppure in caso di sanguinamenti minori.⁶⁹

Ai pazienti ad alto rischio di sanguinamento non è sufficiente la sola sospensione dei dicumarolici, in quanto la coagulopatia si corregge in un tempo compreso tra le 24 e le 36 ore successive alla sospensione dei farmaci antagonisti della vitamina K, ma si rende quindi necessario somministrare vitamina K.^{67, 70}

La vitamina K può essere somministrata per via orale o intravenosa.

La somministrazione per os della vitamina K consente una normalizzazione dei livelli di INR in 24 ore, con la somministrazione intravenosa è possibile correggere più velocemente i livelli di INR, ma con un rischio maggiore di reazioni anafilattiche; per questo motivo la modalità di somministrazione per via intravenosa è riservata ai pazienti in condizioni critiche.^{70, 71, 72}

Nei pazienti con un'emorragia maggiore in condizioni critiche è necessario sospendere i dicumarolici, somministrare vitamina K e procedere con la trasfusione di fattori della coagulazione tramite plasma fresco congelato o concentrati di complesso protrombinico.

Il concentrato di complesso protrombinico presenta eventi avversi potenzialmente fatali per il paziente, tra cui l'aumentato rischio di trombosi e di coagulazione intravascolare disseminata.⁶⁷

⁶⁹ White R.H., McKittrick T., Hutchinson R., et al., *"Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio"* in Riv. Ann Intern Med, 1995: 40-42.

⁷⁰ Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al., *"Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)"* in Riv. Chest, 2008: 160S-198S.

⁷¹ Hirsh J., Fuster V., Ansell J., et al., *"American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy"* in Riv. J Am Coll Cardiol, 2003: 1633-1652.

⁷² Dentali F., Crowther M.A., *"Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists"* in Riv. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: 266-270.

§.3.2) I nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

In considerazione della scarsa maneggevolezza del warfarin (ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni farmacologiche multiple, ampie fluttuazioni dell'INR) sono stati introdotti dei nuovi farmaci anticoagulanti orali che bloccano selettivamente la trombina (dabigatran) o il fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban e edoxaban).^{73, 74, 75, 76}

Questi farmaci presentano una prevedibile farmacocinetica e biodisponibilità, di modo che sia possibile usare dosi fisse del farmaco con un prevedibile effetto anticoagulante, senza necessità di un monitoraggio routinario della coagulazione.

In Italia la prescrizione di dabigatran, rivaroxaban e apixaban è stata autorizzata dall'AIFA a partire da giugno 2013 ed è soggetta a monitoraggio.

La prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali può essere fatta solo da alcune specifiche categorie di specialisti ospedalieri nell'ambito di un dettagliato piano terapeutico ed è riservata ai pazienti che rientrano in determinati criteri, riportati nel paragrafo seguente.

§.3.2.1) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban: definizione, indicazioni d'uso

I nuovi anticoagulanti orali sono inibitori diretti dei fattori della coagulazione: dabigatran inibisce la trombina, mentre rivaroxaban, apixaban e edoxaban inibiscono il fattore X attivato.

⁷³ *Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf.

⁷⁴ *Pradaxa® (dabigatran). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.*
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.

⁷⁵ *Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.*
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

⁷⁶ *Lixiana® (edoxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.*
http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150619132091/anx_132091_it.pdf.

Dabigatran, rivaroxaban e apixaban possono essere prescritti per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età maggiore o uguale a 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio) e sono indicati per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Rivaroxaban è indicato per il trattamento della trombosi venosa profonda e prevenzione della trombosi venosa recidivante e dell'embolia polmonare.

Edoxaban è un recente farmaco anticoagulante orale, approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali, che ha come indicazioni terapeutiche la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e il trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Sono in corso studi di fase II e III per l'impiego di edoxaban nella profilassi tromboembolica nei pazienti sottoposti a sostituzione d'anca e di ginocchio (tabella 7).

Indicazioni d'uso dei nuovi anticoagulanti orali			
Nuovi anticoagulanti	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare	Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio	Trattamento della trombosi venosa profonda e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta
Dabigatran	√	√	
Rivaroxaban	√	√	√
Apixaban	√	√	
Edoxaban	√		√

Tabella 7. Indicazioni terapeutiche dei nuovi anticoagulanti orali.

Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, la prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali è possibile solo se sono presenti determinati criteri che sono riportati nel piano terapeutico AIFA:

Dabigatran: almeno uno dei seguenti criteri:

- CHA₂DS₂-VASC maggiore o uguale 1 e HAS-BLED maggiore 3;
- tempo trascorso in range negli ultimi 6 mesi inferiore al 70%;
- difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR.

Rivaroxaban: almeno uno dei seguenti criteri:

- CHA₂DS₂-VASC maggiore o uguale 3 e HAS-BLED maggiore 3;
- tempo trascorso in range negli ultimi 6 mesi inferiore al 60%;
- difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR.

Apixaban: almeno uno dei seguenti criteri:

- CHA₂DS₂-VASC maggiore o uguale 1 e HAS-BLED maggiore 3;
- tempo trascorso in range negli ultimi 6 mesi inferiore al 70%;
- difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR.

§.3.2.2) Farmacocinetica e farmacodinamica

Dabigatran è presente in commercio in forma di compresse da 110 o 150 mg, è un profarmaco che viene metabolizzato nel fegato e una volta attivato inibisce il sito attivo della trombina. Raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo 2-3 ore dall'assunzione orale. Viene eliminato prevalentemente per via renale (80%) non modificato, il 20% viene escreto con la bile. L'emivita è di 12-17 ore. La biodisponibilità è modesta (3-7%), a livello plasmatico è scarsamente legato alle proteine e non viene metabolizzato dai citocromi.

Rivaroxaban è un inibitore diretto ed altamente selettivo del fattore X attivato, la cui inibizione determina un arresto nella formazione della trombina. Ha una rapida insorgenza d'azione (il picco plasmatico viene raggiunto dopo 2-3 ore), ha un tempo di emivita di 5-13 ore (5-9 ore nei pazienti giovani; 11-13 ore nei pazienti anziani)^{77, 78} e

⁷⁷ Kubitz D., Becka M., Voith B., et al., "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor" In Riv. Clin Pharmacol Ther, 2005: 412-421.

ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (95%). È substrato della glicoproteina-P e viene metabolizzato dal CP3A4 con alterazione della sua biodisponibilità in caso di somministrazione concomitante a potenti inibitori o induttori di glicoproteina-P e CP3A4. Viene eliminato in forma immodificata per un terzo dal rene, due terzi del farmaco vengono metabolizzati e una metà viene eliminata per via renale e l'altra metà per via fecale.

Apixaban è un inibitore diretto del fattore X attivato, viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo circa 3-4 ore dall'assunzione della compressa. La biodisponibilità è del 50%, il legame con le proteine plasmatiche è circa 87%. L'emivita è circa 12 ore. Viene eliminato in prevalenza per via fecale. È substrato della glicoproteina-P e del CP3A4.

Edoxaban è un inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile del fattore X attivato. Ha una rapida insorgenza degli effetti farmacodinamici (1-2 ore), viene rapidamente assorbito con picco di concentrazione plasmatica raggiunto in 1-2 ore, la sua biodisponibilità è circa 62%. Il legame con le proteine plasmatiche è 55%. Viene metabolizzato dal CP3A4 e viene trasportato dalla glicoproteina-P. Il 50% viene eliminato per via renale, la quota rimanente per via biliare/intestinale.

§.3.2.3) Somministrazione e posologia

Dabigatran è presente in commercio in compresse da 110 e 150 mg. Nei pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio la dose raccomandata è di 220 mg una volta al giorno, il trattamento deve protrarsi per 10 giorni nell'intervento al ginocchio e per 28-35 giorni nella sostituzione dell'anca. La posologia di dabigatran per la prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare è di 300 mg assunti come una compressa da 150 mg due volte al giorno, nei pazienti con età superiore agli 80 anni o a elevato rischio di sanguinamento la dose giornaliera deve essere di 220 mg.⁷⁴

Rivaroxaban è disponibile in compresse da 10, 15 e 20 mg. Per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a interventi di sostituzione di anca e

⁷⁸ Kubitz D., Becka M., Roth A., et al., *"Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects"* in Riv. Curr Med Res Opin., 2008: 2757-2765.

ginocchio è raccomandata una dose di 10 mg una volta al giorno. Per la prevenzione dell'ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare si somministra una dose giornaliera di 10 mg. Lo schema terapeutico per il trattamento della trombosi venosa profonda e per la prevenzione della trombosi venosa recidivante e dell'embolia polmonare prevede l'assunzione di 15 mg due volte al giorno per 21 giorni seguito da 20 mg una volta al giorno.⁷³

Apixaban è un farmaco disponibile in compresse da 2,5 mg. La dose raccomandata per la prevenzione del tromboembolismo venoso correlato a intervento chirurgico di sostituzione dell'anca o del ginocchio è di 2,5 mg due volte al giorno, da continuare per 10-14 giorni nella sostituzione del ginocchio e per 32-38 giorni nella sostituzione dell'anca. Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare si raccomanda una dose di 5 mg due volte al giorno. Nel trattamento della trombosi venosa profonda acuta e dell'embolia polmonare si somministra una dose di 10 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni e a seguire 5 mg due volte al giorno. Per la prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda e embolia polmonare la posologia è di 2,5 mg due volte al giorno.⁷⁵

Edoxaban è stato approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali per la prevenzione dell'ictus e embolia sistemica e per il trattamento della trombosi venosa profonda e embolia polmonare con una dose di 60 mg una volta al giorno. Viene scalata la dose a 30 mg al giorno in caso di compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina 15-50 ml/min), basso peso corporeo (minore o uguale a 60 kg), uso concomitante di farmaci inibitori della glicoproteina-P (ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo).⁷⁶

§.3.2.4) Misurazione efficacia e grandi studi clinici

L'efficacia e la sicurezza di dabigatran nella prevenzione dell'ictus e embolia sistemica nel paziente con fibrillazione atriale sono state valutate nello studio di non inferiorità RE-LY,⁷⁹ in cui sono stati arruolati oltre 18.000 pazienti randomizzati tra la somministrazione di 110 o 150 mg di dabigatran due volte al giorno o warfarin con dose regolata secondo INR (target 2-3).

⁷⁹ Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., RE-LY Steering Committee and Investigators, "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2009: 1139-1151.

I risultati di questo studio dimostrano la non inferiorità del dabigatran 110 mg rispetto al warfarin con un'incidenza più bassa di emorragie maggiori e la superiorità del dabigatran 150 mg rispetto al warfarin con un'incidenza sovrapponibile di emorragie maggiori.

Il profilo di sicurezza e efficacia di rivaroxaban nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica maggiore è stato stabilito confrontando questo farmaco con l'enoxaparina in un programma composto da quattro studi di fase II:

- ODIa-HIP: ⁸⁰ studio open-label e con dose-escalation che esamina un regime di somministrazione di rivaroxaban (2.5, 5, 10, 20 e 30 mg due volte al giorno o 30 mg una volta al giorno) in confronto con enoxaparina (40 mg una volta al giorno) in pazienti adulti sottoposti a intervento di sostituzione totale d'anca;
- ODIa-HIP2: ⁸¹ studio in doppio cieco, doppio dummy, per determinare la dose di rivaroxaban. I pazienti sono stati suddivisi a ricevere 8 giorni di trattamento con rivaroxaban (2.5, 5, 10, 20 o 30 mg due volte al giorno) o enoxaparina (40 mg una volta al giorno). Questo studio ha dimostrato un'efficacia di rivaroxaban simile all'enoxaparina;
- ODIa-KNEE: ⁸² studio multicentrico in doppio cieco e doppio dummy che confronta pazienti a cui viene somministrato rivaroxaban (2.5, 5, 10, 20 o 30 mg due volte al giorno) o enoxaparina (30 mg una volta al giorno). Questo studio dimostra l'efficacia e un profilo di sicurezza accettabile di rivaroxaban 2.5-10 mg due volte al giorno per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva del ginocchio;

⁸⁰ Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., et al., "Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement" in Riv. Thromb Res, 2007: 685-693.

⁸¹ Eriksson B.I., Borris L., Dahl O.E., et al., "Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement" in Riv. J Thromb Haemost, 2006: 121-128.

⁸² Turpie A.G., Fisher W.D., Bauer K.A., et al., "AY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study" in Riv. J Thromb Haemost, 2005: 2479-2486.

- ODIa-HIP-OD: ⁸³ studio in doppio cieco, doppio dummy, per la determinazione della dose di rivaroxaban somministrato una volta al giorno in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione d'anca. I risultati di questo studio hanno indicato che la dose di rivaroxaban di 10 mg assunta una volta al giorno ha un buon profilo rischio-beneficio ed è stata scelta nel programma di studi clinici RECORD di fase III. ⁸⁴

Il programma RECORD è composto da quattro studi clinici di fase III su rivaroxaban in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione d'anca o di ginocchio. Negli studi RECORD 1, 2 e 3 ^{85, 86, 87} è stata confrontata la terapia a base di rivaroxaban 10 mg per os una volta al giorno con quella a base di enoxaparina 40 mg per via sottocutanea.

Lo studio RECORD 4 ⁸⁸ ha confrontato un regime di rivaroxaban 10 mg una volta al giorno e di enoxaparina 30 mg due volte al giorno per 10-14 giorni.

I dati ottenuti dai quattro studi RECORD mostrano l'efficacia superiore della terapia orale a rivaroxaban 10 mg al die rispetto all'enoxaparina per via sottocutanea, a lungo e a breve termine, nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti adulti sottoposti a chirurgia elettiva sostitutiva del ginocchio e dell'anca; inoltre la terapia con rivaroxaban è associata ad un basso tasso di sanguinamenti maggiori (<0.7%), simile a quello rilevato con enoxaparina 40 mg una volta al giorno o 30 mg due volte al giorno.

⁸³ Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., et al., "A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement" in Riv. Circulation, 2006: 2374-2381.

⁸⁴ Eriksson B.I., Quinlan D.J., "Oral anticoagulants in development: focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery" in Riv. Drugs, 2006: 1411-1429.

⁸⁵ Eriksson B., Borris L.C., Friedman R.J., et al., RECORD1 Study Group, "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty" in Riv. N Engl J Med, 2008: 2765-2775.

⁸⁶ Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., et al., RECORD2 Investigators, "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial" in Riv. Lancet, 2008: 31-39.

⁸⁷ Lassen M.R., Agno W., Borris L.C., et al., RECORD3 Investigators, "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty" in Riv. N Engl J Med, 2008: 2776-2786.

⁸⁸ Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., et al., RECORD4 Investigators, "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial" in Riv. Lancet, 2009: 1673-1680.

Nel corso del programma RECORD⁸⁵⁻⁸⁸ è stato analizzato il profilo di sicurezza di rivaroxaban sul fegato: non vi è stata alcuna evidenza di lesione epatica indotta dal farmaco, i livelli di alanina amino transferasi sono aumentati di tre volte i valori normali nel 1.3-2% dei pazienti e i livelli raddoppiati di bilirubina si sono verificati nel 0.05%-0.17% dei pazienti, tornando normali entro la fine del periodo di follow up.

Il tasso di eventi cardiovascolari avversi e di mortalità è stato basso nel corso dell'intero trattamento e del follow up in tutti gli studi RECORD.

Gli studi clinici che hanno valutato il profilo di efficacia e di sicurezza di rivaroxaban nel trattamento della trombosi venosa profonda sono ODIXa-DVT,⁸⁹ EINSTEIN DVT,⁹⁰ EINSTEIN EXT e EINSTEIN PE.^{73, 91}

Nello studio di fase II ODIXa-DVT ai pazienti è stato somministrato rivaroxaban (10, 20 e 30 mg due volte al giorno o 40 mg una volta al giorno) in doppio cieco oppure il trattamento standard open-label a due farmaci con combinazione degli antagonisti della vitamina K e enoxaparina sottocutanea a 1mg/kg due volte al giorno per un minimo di 5 giorni (fino a INR pari a 2-3 per due giorni consecutivi), proseguendo solo con gli antagonisti della vitamina K per l'intera durata del trattamento.

In questo studio rivaroxaban ha dimostrato un'efficacia simile alla terapia standard con tassi di incidenza di sanguinamenti maggiori e minori vicini a quelli del gruppo a cui è stata somministrata la terapia standard.

Nello studio EINSTEIN DVT i pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre dosaggi di rivaroxaban (20, 30 o 40 mg una volta al giorno) in doppio cieco o a una terapia standard open-label a due farmaci con combinazione antagonisti della vitamina K e eparina a basso peso molecolare/eparina non frazionata per un minimo di 5 giorni (fino

⁸⁹ Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., et al., ODIXa-DVT Study Investigators, "Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study" in Riv. Circulation, 2007: 180-187.

⁹⁰ Buller H.R., Lensing A.W., Prins M.H., et al., Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators, "A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study" in Riv. Blood, 2008: 2242-2247.

⁹¹ Investigators, The EINSTEIN, "Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism" in Riv. N Engl J Med, 2010: 2499-2510.

a INR pari a 2-3 per due giorni consecutivi), proseguendo solo con gli antagonisti della vitamina K per 12 settimane. In questo studio è stata evidenziata la stessa efficacia di rivaroxaban rispetto alle attuali terapie standard per il trattamento della trombosi venosa profonda acuta; inoltre l'incidenza di sanguinamenti maggiori e minori con tutti i dosaggi di rivaroxaban è stata simile a quella della terapia standard.

Gli studi EINSTEIN DVT, EINSTEIN EXT e EINSTEIN PE hanno confermato l'efficacia di rivaroxaban in monosomministrazione giornaliera nel trattamento dei pazienti con trombosi venosa profonda acuta e/o con embolia polmonare sintomatica acuta. Nei tre studi clinici si è registrata una bassa incidenza di sanguinamenti maggiori analoga all'attuale terapia standard.

ROCKET AF ⁹² è uno studio di fase III in doppio cieco per misurare l'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale. L'obiettivo principale di questo studio è stato verificare se rivaroxaban in monosomministrazione giornaliera fosse efficace tanto quanto warfarin nella prevenzione di ictus o embolia sistemica non a carico del sistema nervoso centrale in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, per i quali le linee guida raccomandano la terapia anticoagulante.

I pazienti dello studio ROCKET AF sono stati randomizzati al trattamento con rivaroxaban 20 mg in monosomministrazione giornaliera o warfarin con dose regolata secondo INR (intervallo target di INR 2-3). Dato che circa un terzo della dose somministrata di rivaroxaban viene eliminata in forma immodificata attraverso i reni ⁷³ allora i pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) ⁹³ potrebbero essere esposti a concentrazioni plasmatiche più elevate di rivaroxaban, per cui gli è stato somministrato un dosaggio ridotto di rivaroxaban (15 mg una volta al giorno).

I pazienti dello studio ROCKET AF presentavano un'età media di 73 anni, il punteggio CHADS₂ medio era di 3.5 e il 55% dei pazienti avevano avuto precedenti episodi di ictus, TIA o embolia sistemica. In questo studio rivaroxaban ha dimostrato una non

⁹² Patel R.M., Mahaffey K.W., Garg J., et al., ROCKET AF Investigators "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation" In Riv. N Engl J Med, 2011: 883-891.

⁹³ Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., et al., "Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment" in Riv. Eur Heart J, 2011: 2387-2394.

inferiorità rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale, con un numero di eventi emorragici sovrapponibile a quello del warfarin.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza nella prevenzione di ictus e embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale, è emersa la stessa percentuale di sanguinamenti maggiori e minori clinicamente rilevati tra rivaroxaban e warfarin.

L'impiego di rivaroxaban è stato associato ad una significativa riduzione di emorragie intracraniche.

Recentemente è stato condotto lo studio osservazionale, prospettivo e internazionale XANTUS,⁹⁴ in cui è stato valutato il profilo di sicurezza e efficacia del rivaroxaban nel trattamento routinario della fibrillazione atriale non valvolare.

Per questo studio sono stati reclutati più di 6.500 pazienti in numerosi centri di Europa, Israele e Canada. Questo studio ha confermato un basso tasso di incidenza di ictus e sanguinamenti maggiori nei pazienti a cui è stata impostata la terapia con rivaroxaban.

Apixaban è stato analizzato nello studio a doppio cieco AVERROES⁹⁵ in cui si confrontava con l'aspirina. I pazienti reclutati in questo studio non erano eleggibili alla terapia anticoagulante orale con warfarin. Questo studio è stato prematuramente interrotto per l'evidenza della superiorità e dei benefici di apixaban al dosaggio di 5 mg due volte al giorno nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto all'aspirina a vari dosaggi, con un tasso di emorragie maggiori e intracraniche sovrapponibile nei due gruppi di pazienti.

Nello studio di fase III in doppio cieco ARISTOTLE⁹⁶ è stato confrontato apixaban 5 mg due volte al giorno con warfarin (INR 2-3) nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e con un fattore di rischio per l'ictus ischemico. In questo studio ai pazienti ad elevato rischio emorragico (con due o tre dei seguenti criteri: età maggiore o uguale 80 anni, peso inferiore o uguale 60 kg, creatinina superiore a 1.5 mg) è stato somministrato

⁹⁴ Camm J., Amarenco P., Haas S., et al., on behalf of the XANTUS Investigators, "XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation" in Riv. Eur Heart J, 2015: doi:10.1093/eurheartj/ehv466.

⁹⁵ Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al., AVERROES Steering Committee and Investigators, "Apixaban in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2011: 806-817.

⁹⁶ Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., ARISTOTLE Committees and Investigators, "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2011: 981-992.

apixaban 2.5 mg due volte al giorno. I risultati hanno riportato una superiorità dell'apixaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare rispetto al warfarin, con una riduzione significativa del tasso di incidenza di sanguinamenti e mortalità.

Edoxaban è stato valutato nello studio di fase III in doppio cieco ENGAGE AF-TIMI 48⁹⁷ in due dosaggi (30 e 60 mg una volta al giorno) ed è stato confrontato con warfarin nei pazienti affetti da fibrillazione atriale ad elevato rischio tromboembolico (CHADS₂ maggiore o uguale 2). Edoxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin con entrambe le formulazioni nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, con una rilevante riduzione dell'incidenza di sanguinamenti e della mortalità da eventi cardiovascolari.

§.3.2.5) Controindicazioni, precauzioni d'uso e interazioni con altri farmaci.

L'uso dei nuovi anticoagulanti orali è controindicato in caso di:⁷³⁻⁷⁶

- ipersensibilità documentata al farmaco;
- rischio sanguinamento: sanguinamento in atto, piastrinopenia e altre alterazioni della coagulazione, ulcera gastroduodenale recente, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento;
- gravidanza e allattamento: la terapia anticoagulante con apixaban e dabigatran non è raccomandata, l'uso di rivaroxaban è controindicato;
- presenza di protesi valvolari cardiache;
- insufficienza renale: rivaroxaban e apixaban sconsigliati se clearance creatinina inferiore a 15 ml/min, dabigatran è controindicato se clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min;
- pazienti in trattamento concomitante con un altro anticoagulante (eccetto durante passaggio a o da un altro anticoagulante o quando l'eparina non frazionata è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto);
- patologia epatica: sono controindicati nei pazienti con alterazione della funzione epatica (coagulopatia, cirrosi Child Pugh B e C). Apixaban deve essere usato

⁹⁷ Robert P.G., Christian T., et al., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, "Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation" in Riv. N Engl J Med, 2013: 2093-2104 .

con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Childi Pugh A o B);

- età minore di 18 anni (questi pazienti non sono stati inclusi negli studi);

Le popolazioni particolari a cui prestare attenzione nella somministrazione dei nuovi anticoagulanti orali sono quelle che in anamnesi presentano:

- cardiopatia ischemica: gli inibitori diretti della trombina determinano un aumento del rischio di infarto miocardico;
- patologie gastro-esofagee: dabigatran determina un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale;
- pazienti con neoplasia attiva e breve aspettativa di vita;

I nuovi anticoagulanti orali in associazione agli antiaggreganti determinano un aumento dell'incidenza di eventi emorragici maggiori e minori.

La concentrazione plasmatica dei nuovi anticoagulanti orali può risultare aumentata se l'uso viene associato a imidazolici (ketonazolo, itraconazolo) o inibitori delle proteasi HIV (ritonavir) o diminuita in caso di cosomministrazione di rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni.

§.3.2.6) Sanguinamenti e annullamento dell'effetto dei nuovi anticoagulanti orali

Per i nuovi anticoagulanti orali non sono attualmente disponibili antidoti né indagini routinarie di laboratorio in grado di quantificare e stabilire in tempi rapidi l'attività anticoagulante.

Al fine di valutare il livello di anticoagulazione raggiunto nei pazienti che assumono dabigatran può essere utile eseguire il test aPTT: valori di aPTT ratio minori di 1 indicano che l'attività del farmaco è minima, valori maggiori di 1.8 potrebbero corrispondere ad una condizione di rischio emorragico. Un valore normale al test di tempo di trombina può escludere la presenza di dabigatran in circolo. Nei pazienti in terapia con rivaroxaban e apixaban può essere utile valutare il PT ratio, ma la sensibilità a questo test è molto bassa.

La gestione del paziente in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali con un sanguinamento in atto di lieve entità si basa essenzialmente sul ritardare o interrompere la dose successiva; la normalizzazione dell'emostasi nei pazienti in terapia con rivaroxaban, apixaban e edoxaban avviene dopo 12-24 ore dall'ultima somministrazione

del farmaco, mentre per quanto concerne dabigatran, il restaurarsi di una normale emostasi dipende dalla clearance della creatinina e varia da 24 a 48 ore.⁷³⁻⁷⁶

Nei sanguinamenti moderati/gravi, oltre alla sospensione della terapia anticoagulante orale, si deve procedere con un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica nel sito di sanguinamento o eventualmente l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati quali concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato o di piastrine. Per i pazienti in trattamento con dabigatran è opportuno mantenere un'adeguata diuresi e considerare l'emodialisi.

Ai pazienti che presentano sanguinamenti gravi, oltre alle misure sopra descritte, bisogna somministrare carbone attivo per via orale entro due ore dall'assunzione del farmaco, inoltre deve essere tenuta in considerazione la possibilità di somministrare concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori alla dose di 25-50 UI/Kg, da ripetere dopo 4 ore se inefficaci. Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante.

§.3.2.7) Aderenza ai nuovi anticoagulanti orali

La sicurezza e l'efficacia di qualsiasi terapia medica dipende dalla corretta assunzione del farmaco da parte del paziente, che viene definita aderenza ai farmaci.⁹⁸

L'aderenza risulta ottimale nel trattamento di una patologia a insorgenza acuta, ma in caso di una patologia cronica tende a ridursi drasticamente dopo i 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Nonostante i numerosi studi che hanno dimostrata la stessa efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare,^{79, 92, 96, 97} esistono alcuni fattori che possono far aumentare la non aderenza dei pazienti ai nuovi anticoagulanti orali: la mancata disponibilità di un antidoto in caso di emorragia maggiore, l'assenza di un monitoraggio costante della coagulazione che può far propendere il paziente a dimenticarsi di assumere la dose giornaliera del farmaco e la doppia somministrazione giornaliera di dabigatran e di apixaban potrebbero essere uno dei fattori che inducono la non aderenza

⁹⁸ Osterberg L., Blaschke T., "Adherence to medication" in Riv. N Engl J Med, 2005: 487-497.

nei pazienti a questa terapia,⁹⁹ come evidenziato in uno studio di 30 giorni sull'aderenza al dabigatran somministrato due volte al giorno dopo intervento chirurgico di sostituzione totale d'anca: il 31% dei pazienti dimenticava di assumere la dose del farmaco per alcuni giorni e il 15% risultava "over-compliance" andando ad aumentare la dose giornaliera per compensare la dose non assunta correttamente.⁹⁹

Nei grandi trial clinici condotti sui nuovi anticoagulanti orali è stata registrata la prematura sospensione di questi farmaci in un range tra 2.7% e 37%, ma nell'11% non era presente un motivo che spiegasse l'interruzione del trattamento e non erano riportati dettagli maggiori circa l'outcome dei pazienti.^{79, 90-92, 96, 100}

In uno studio condotto tra ottobre 2010 e settembre 2012 su più di 5.000 pazienti che assumevano dabigatran per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare è stata evidenziata una buona aderenza nella maggior parte dei casi; nel 28% dei pazienti veniva sospesa l'assunzione di dabigatran entro il primo anno dall'inizio della terapia a causa dell'aumentata incidenza di eventi avversi, di ictus e di mortalità.¹⁰¹

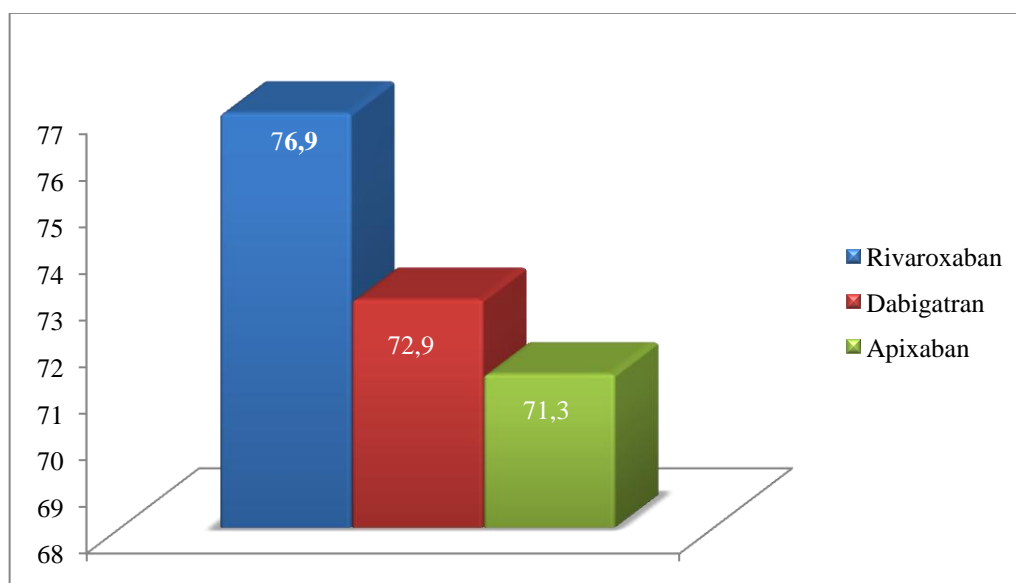


Figura 3. Percentuale aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali a un anno secondo la Pharmacy Quality Alliance

⁹⁹ Lebel, Malherbe M., Gouzy S., et al., "Oral thromboprophylaxis following total hip replacement" in The issue of compliance Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 186-192.

¹⁰⁰ Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., for the RE-COVER Study, "Group Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism" in Riv. N Engl J Med, 2009: 2342-2352.

¹⁰¹ Shore S., Carey E.P., Mintu P., et al., "Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration" in Riv. AHA, 2014: 810-817.

In uno studio condotto dalla Pharmacy Quality Alliance durante il 2013 su una coorte di 9948 pazienti, è stata individuata la “misura dell’aderenza PQA”, che corrisponde alla percentuale di pazienti che hanno una “PDC” (proporzione di giorni coperti dalla terapia) superiore all’80% durante il follow up, per rivaroxaban, dabigatran e apixaban; i pazienti in trattamento con rivaroxaban presentano una misura PQA di 76.9%, significativamente maggiore rispetto a dabigatran (72.9%; $P < 0.001$) e ad apixaban (71.3%; $P = 0.037$) (figura 3).

Capitolo 4: il follow-up di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con i nuovi anticoagulanti orali

§.4.1) Materiali e metodo

Questo studio è stato condotto su pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, dimessi dal Pronto Soccorso o dal reparto di Medicina d'Urgenza Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, a cui sono stati prescritti i nuovi anticoagulanti orali tra luglio 2013 e agosto 2015.

Si tratta di uno studio prospettivo basato su un follow-up telefonico tramite questionario. L'obiettivo di suddetto studio era di valutare a distanza di 1 mese e 6 mesi se i pazienti si fossero attenuti al follow-up proposto dalle Linee Guida ESC/ERHA 2013, l'aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali e gli eventuali eventi avversi.

I pazienti giunti a un mese di follow-up sono 38, mentre quelli arrivati a 6 mesi sono 27. Abbiamo registrato anche i risultati ottenuti dal follow-up di un piccolo gruppo di pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali da 12 e 24 mesi.

§.4.2) Risultati

§.4.2.1) Risultati a 1 mese

I 38 pazienti che hanno completato il follow up a 1 mese hanno età media di $78,9 \pm 7,9$ anni e sono di sesso femminile nel 63%.

La maggior parte dei pazienti è in terapia con dabigatran (34% in terapia con dabigatran 110 mg, 29% con dabigatran 150 mg), al secondo posto rivaroxaban (18% dei pazienti è in terapia con rivaroxaban 20 mg, 11% con rivaroxaban 15 mg) e infine apixaban (3% con apixaban 2.5 mg e 5% con apixaban 5 mg) (figura 4).

82% dei pazienti sono warfarin-naive (n=31).

Il rischio tromboembolico stimato mediante il CHAD₂DS₂-VASc Score è risultato 4.5 ± 1.5 , mentre il rischio emorragico valutato con HAS-BLED Score è di 2.3 ± 1 (tabella 8).

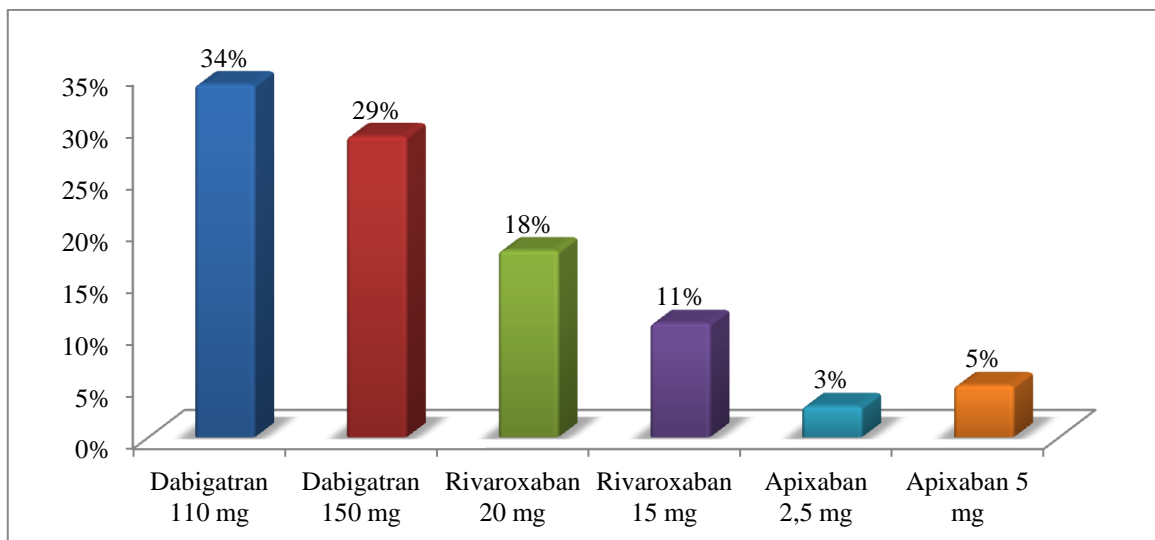


Figura 4. Prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali a 1 mese di follow up

A un mese dalla prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali, il 71% dei pazienti (n=27) ha continuato la terapia in maniera adeguata (figura 5).

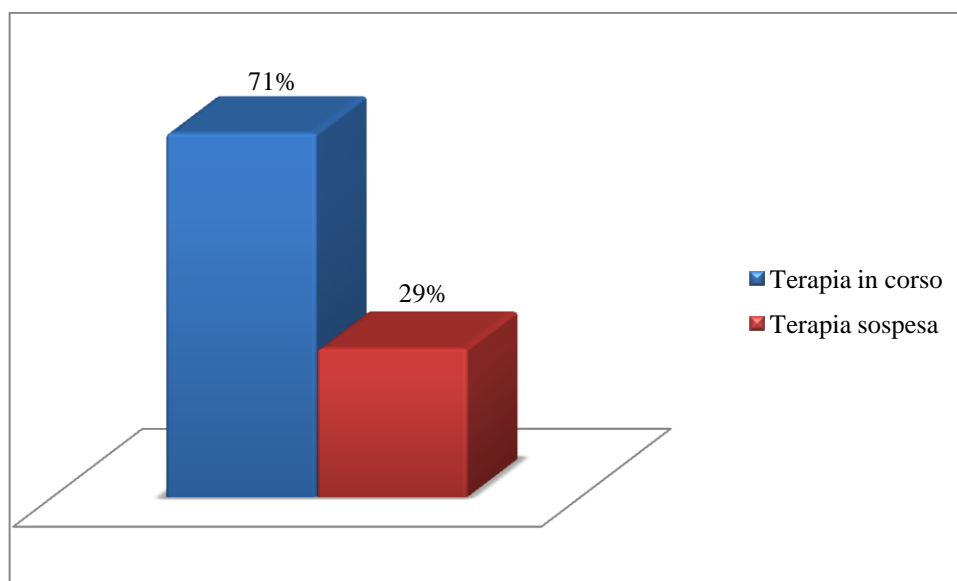


Figura 5. Aderenza della terapia ad un mese

I farmaci sospesi sono dabigatran nel 55% (n=6), rivaroxaban nel 36% (n=4) e apixaban nel 9% dei casi (n=1) (figura 6).

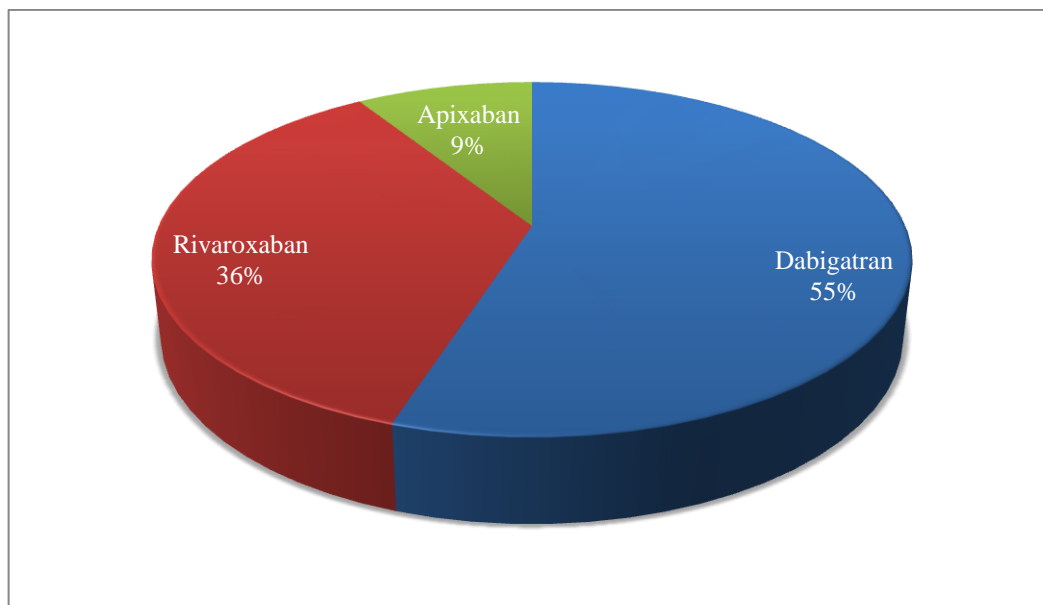


Figura 6. Farmaci sospesi a 1 mese

Dei pazienti che hanno interrotto la terapia con i nuovi anticoagulanti orali la motivazione è stata nel 46% per decisione del Medico di Medicina Generale (n=5), di cui uno solo dei paziente era a conoscenza del motivo della sospensione della terapia che era attribuibile a diagnosi di carcinoma del colon dopo 10 giorni dall'inizio della terapia con i nuovi anticoagulanti orali), il 36% per effetti collaterali (n=3): 18% edema oculare (n=2), 9% tossidermia (n=1), 9% epistassi (n=1), il 9% per tromboembolismo (n=1) e il 9% perché si dovevano sottoporre a intervento chirurgico e in seguito non hanno ripreso la terapia con i nuovi anticoagulanti orali (n=1) (figura 7).

L'unico altro effetto collaterale registrato è stato il rialzo pressorio (n=2).

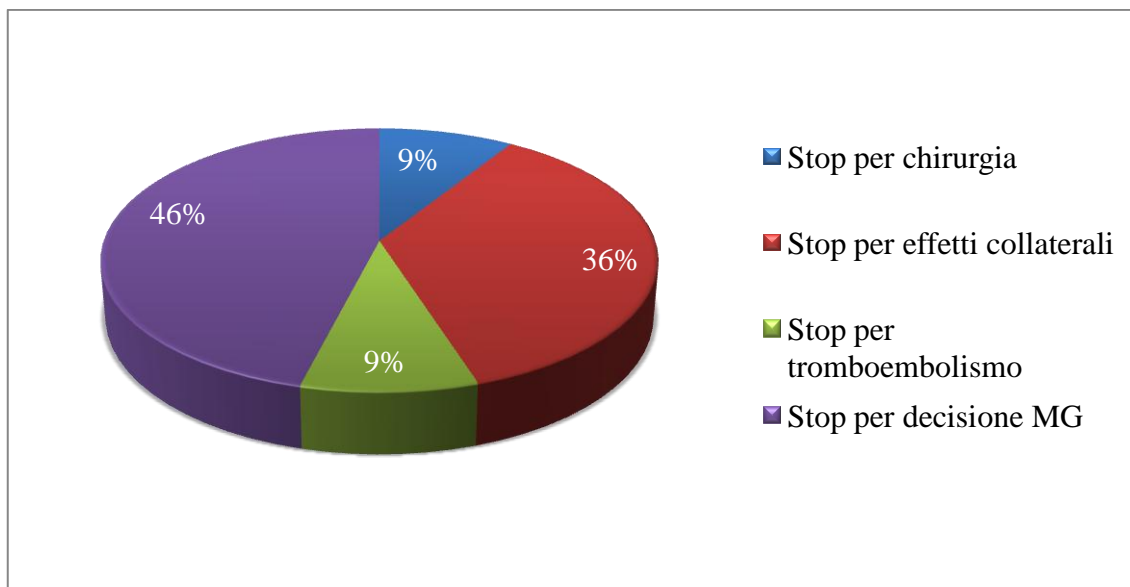


Figura 7. Motivi della sospensione dei nuovi anticoagulanti orali ad un mese

I pazienti che hanno sospeso la terapia con i nuovi anticoagulanti orali hanno shiftato verso il warfarin nel 37% dei casi (n=4), verso l'eparina a basso peso molecolare nel 18% (n=2), verso un antiaggregante (nello specifico cardirene) nel 9% (n=1), verso la doppia terapia antiaggregante nel 9% (n=1), verso un altro nuovo anticoagulante orale nel 9% (n=1), il 18% (n=2) non ha continuato nessuna terapia antitrombotica (figura 8).

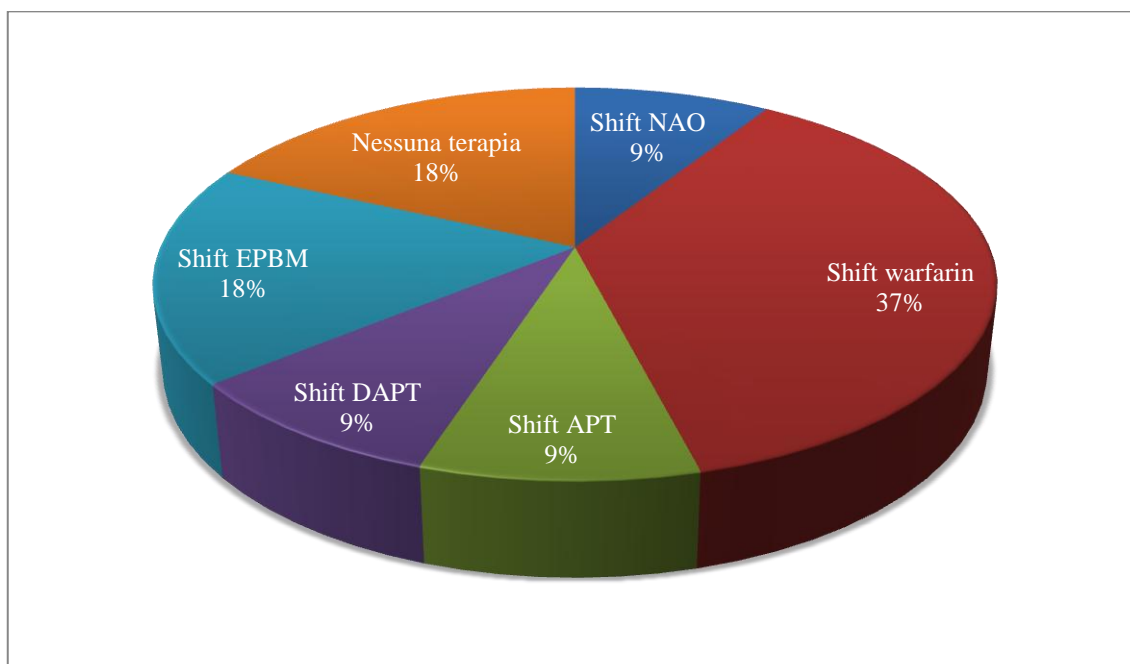


Figura 8. Terapia antitrombotica intrapresa dai pazienti che hanno sospeso i nuovi anticoagulanti orali a un mese

Il Medico di Medicina Generale è al corrente della terapia effettuata dal proprio paziente nella totalità dei casi; i sanguinamenti minori registrati sono rappresentati da epistassi e hanno interessato il 5% (n=2).

Un solo paziente assumeva FANS o antiaggreganti (3%).

Gli esami ematici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo sono stati eseguiti dal 16% dei pazienti (n=6) (figura 9).

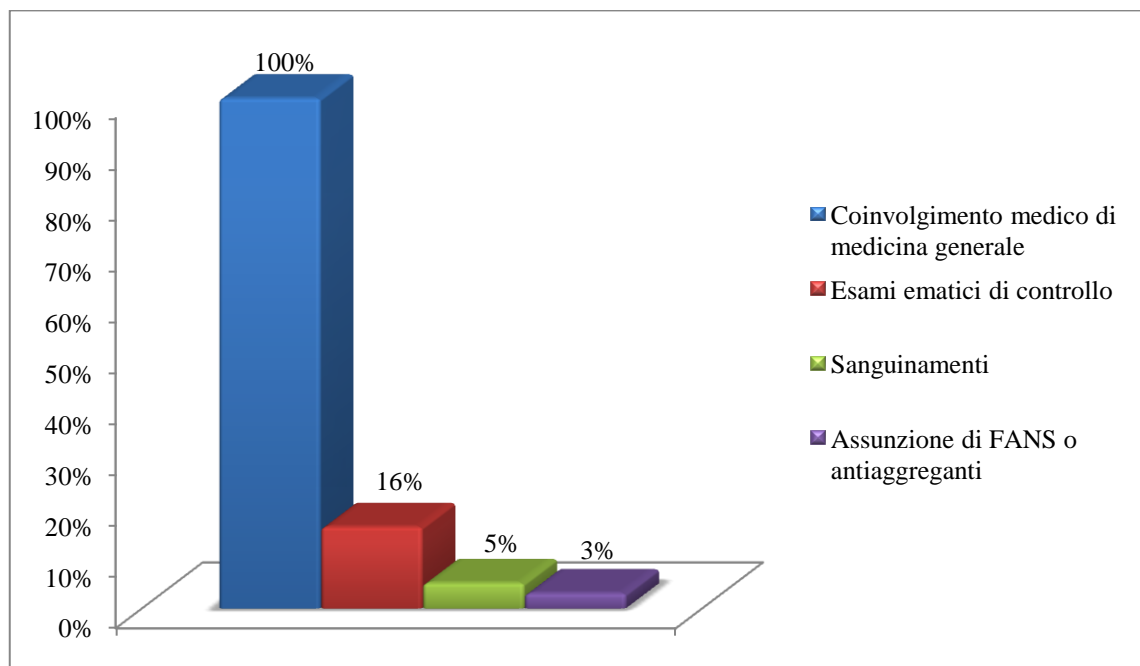


Figura 9. Risultati follow up a 1 mese

§.4.2.2) Risultati a 6 mesi

I 27 pazienti che hanno completato il follow up a 6 mesi hanno età media di $78 \pm 7,5$ anni e sono di sesso femminile nel 59%.

Il 33% dei pazienti in terapia con dabigatran 110 mg, il 30% con dabigatran 150 mg, il 22% con rivaroxaban 20 mg, il 7% con rivaroxaban 15 mg, il 4% con apixaban 2.5 mg e il 4% con apixaban 5 mg (figura 10).

Il rischio tromboembolico stimato mediante il CHAD₂DS₂-VASc Score è risultato 4.2 ± 1.2 , mentre il rischio emorragico valutato con HAS-BLED Score è di 2.3 ± 0.9 (tabella 8).

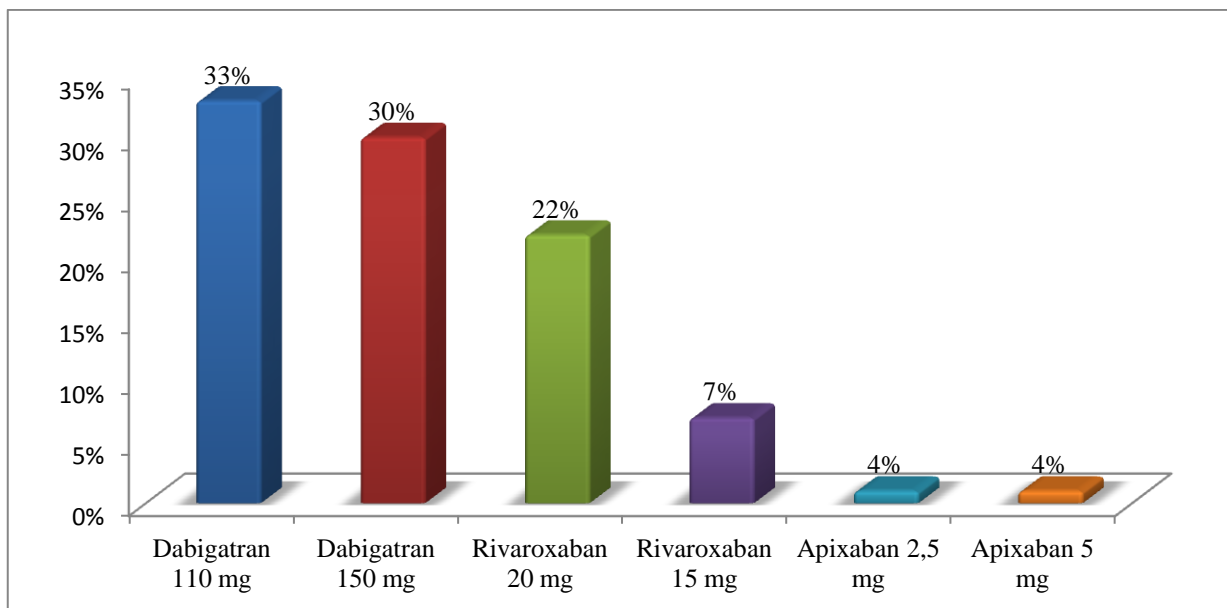


Figura 10. Prescrizione nuovi anticoagulanti orali a tre e a sei mesi.

Dopo il primo mese di terapia, in cui il 29% dei pazienti (n=11) ha sospeso il nuovo anticoagulante orale, tutti i pazienti hanno proseguito la terapia in maniera adeguata.

Il Medico di Medicina Generale è al corrente della terapia effettuata dal proprio paziente in tutti i casi, gli effetti collaterali si sono presentati nel 7% dei soggetti (n=2) sottoforma di rialzo pressorio, il sanguinamento minore registrato, in qualità di un episodio isolato di epistassi, si è verificato nel 4% dei casi (n=1), ma non ha indotto la sospensione della terapia.

Il 7% dei pazienti assumeva FANS o antiaggreganti (n=2).

Gli esami ematici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo sono stati eseguiti dal 22% dei pazienti (n=6) (figura 11).

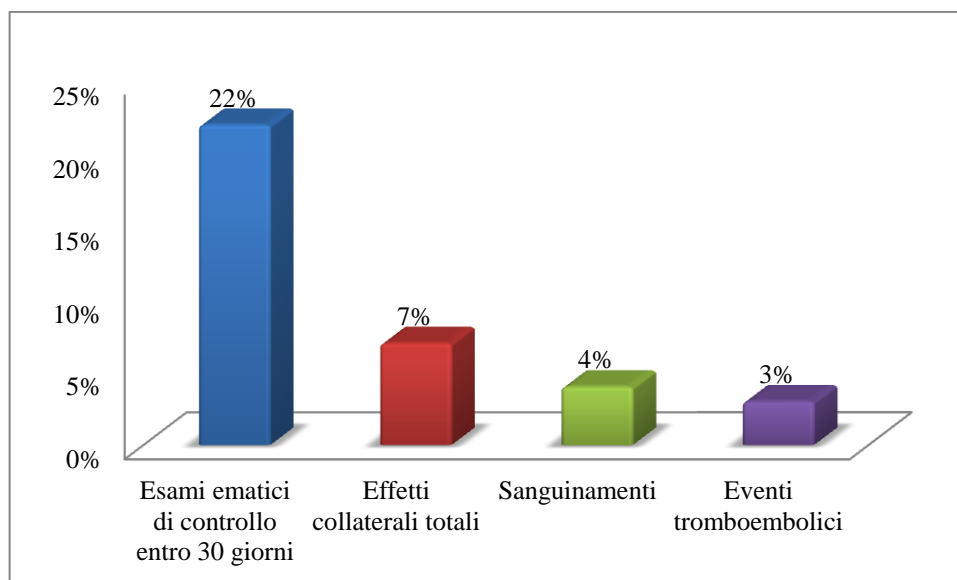


Figura 11. Risultati della terapia a 6 mesi

	Follow up a 1 mese	Follow up a 6 mesi
Totale pazienti	38	27
Età, anni (media \pm DS)	78,9 \pm 7,9	78 \pm 7,5
Sesso femminile, n (%)	24 (63%)	16 (59%)
Dabigatran 110 mg, n (%)	13 (34%)	9 (33%)
Dabigatran 150 mg, n (%)	11 (29%)	8 (30%)
Rivaroxaban 15 mg, n (%)	4 (11%)	2 (7%)
Rivaroxaban 20 mg, n (%)	7 (18%)	6 (22%)
Apixaban 2.5 mg, n (%)	1 (3%)	1 (4%)
Apixaban 5 mg, n (%)	2 (5%)	1 (4%)
CHAD ₂ DS ₂ -VASc Score (media \pm DS)	4.5 \pm 1.5	4.2 \pm 1.2
HAS-BLED Score (media \pm DS)	2.3 \pm 1	2.3 \pm 0.9
Pregressa terapia con VKA, n (%)	7 (18%)	3 (11%)

Tabella 8. Caratteristiche basali della popolazione a 1 e a 6 mesi di follow up

§.4.2.3) Risultati a 12 mesi

I pazienti giunti al follow up di 12 mesi sono 20, hanno età media di $79 \pm 7,2$ anni e sono di sesso femminile nel 55%.

Il 35% dei pazienti è in terapia con dabigatran 110 mg, il 40% con dabigatran 150 mg, il 20% con rivaroxaban 20 mg e il 5% con rivaroxaban 15 mg (figura 10).

Il rischio tromboembolico stimato mediante il CHAD₂DS₂-VASc Score è risultato 4.3 ± 1.2 , mentre il rischio emorragico valutato con HAS-BLED Score è di 2.2 ± 0.8 .

A 12 mesi il 100% dei pazienti assume la terapia in maniera adeguata.

Il Medico di Medicina Generale è al corrente della terapia effettuata dal proprio paziente nel 100% dei casi, gli effetti collaterali si sono presentati nel 10% dei soggetti come episodi di rialzo pressorio (n=2), il sanguinamento minore è rappresentato da un episodio isolato di epistassi che ha interessato il 5% dei pazienti (n=1).

Il 5% dei pazienti assumeva FANS o antiaggreganti (n=1).

Gli esami ematici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo sono stati eseguiti dal 20% dei pazienti (n=4).

§.4.2.4) Risultati a 24 mesi

Una piccola coorte di 4 pazienti è giunta al follow up di 24 mesi, l'età media è di 75 ± 4.7 anni e nel 50% sono di sesso femminile. Il 25% dei pazienti è in terapia con dabigatran 110 mg e il 75% con dabigatran 150 mg.

Il rischio tromboembolico stimato mediante il CHAD₂DS₂-VASc Score è risultato 4.3 ± 1 , mentre il rischio emorragico valutato con HAS-BLED Score è di 2 ± 1.2 .

Anche a 24 mesi il 100% dei pazienti assume la terapia in maniera adeguata senza nessuna sospensione.

Il Medico di Medicina Generale è al corrente della terapia effettuata dal proprio paziente nel 100% dei casi, non si sono registrati effetti collaterali.

Gli esami ematici periodici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo sono stati eseguiti dal 25% dei pazienti (n=1).

§.4.3) Discussione

Durante il periodo del follow up, da luglio 2013 a agosto 2015, come atteso è stato registrato un aumento del numero di pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali.

I risultati ottenuti mostrano una predilezione nella prescrizione di dabigatran, considerando che è stato il primo tra i nuovi anticoagulanti orali a ricevere l'autorizzazione da parte dell'AIFA.

Quasi il 30% dei pazienti (n=11) a cui viene prescritto uno dei nuovi anticoagulanti orali sospende la terapia entro un mese, nella metà circa dei casi per decisione del Medico di Medicina Generale (n=5), nella restante metà per effetti collaterali (36%, n=3), eventi tromboembolici (9%, n=1) e per sottoporsi a intervento chirurgico senza poi riprendere il trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (9%, n=1); la percentuale di pazienti che sospendendo la terapia dopo un mese è in linea con i dati sull'aderenza riportati nei grandi studi clinici e real life, ma nei quali i motivi dell'interruzione della terapia erano da attribuirsi alla presenza di sanguinamenti maggiori e eventi avversi.^{79, 90-92, 94, 96, 100-102}

I farmaci sospesi sono dabigatran nel 55% (n=6), rivaroxaban nel 36% (n=4) e apixaban nel 9% dei casi (n=1), questi risultati sono in linea con i dati presenti in letteratura sull'aderenza per quanto riguarda la maggior incidenza di non aderenza dei pazienti nei confronti di dabigatran, mentre non rispecchia i dati riportati in letteratura per quanto concerne rivaroxaban, il quale rappresenta il farmaco con la maggior aderenza tra i nuovi anticoagulanti orali;^{101, 102} bisogna comunque considerare che questa piccola coorte di pazienti non è distribuita adeguatamente fra i tre anticoagulanti essendo lo studio legato ai tempi di autorizzazione dei farmaci da parte dell'AIFA. Al momento della sospensione, lo shift dai nuovi anticoagulanti orali è stato verso: warfarin nel 37% (n=4), eparina a basso peso molecolare nel 18% (n=2), un antiaggregante (nello specifico cardirene) nel 9% (n=1), doppia terapia antiaggregante nel 9% (n=1), un altro nuovo anticoagulante orale nel 9% (n=1), mentre al 18% (n=2) non è stata prescritta alcuna terapia antitrombotica.

Gli effetti collaterali dei nuovi anticoagulanti orali si sono manifestati nel 13% dei pazienti (n=5) ed in particolare edema oculare, tossidermia e rialzi pressori; i sanguinamenti si sono verificati nel 5% e sono stati tutti di entità minore, si è trattato infatti di epistassi che non ha mai indotto sospensione del farmaco. Non abbiamo

registrato nessun sanguinamento maggiore nell'intero follow-up. Gli eventi tromboembolici si sono verificati in un solo caso (3%) ed in particolare si trattava di un attacco ischemico transitorio; questi risultati confermano quelli registrati nei grandi studi clinici e dai dati di "real-life".^{79, 90-92, 94, 96, 102} Un elemento fondamentale è la totale assenza di emorragie maggiori (soprattutto gastrointestinali) e di eventi avversi fatali (soprattutto ictus emorragico) nel nostro follow-up; inoltre nei vari studi sono riportati numerosi effetti collaterali, quali dispepsia, vertigini, dispnea, dolore toracico, tosse e infezioni delle vie urinarie, che i nostri pazienti non hanno manifestato.

A un mese dalla prescrizione iniziale il 3% dei soggetti assume FANS o altri antiaggreganti (n=1); solo il 16% dei pazienti ha regolarmente svolto gli esami ematici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo (n=6).

Nel follow-up successivo a 6 mesi tutti i pazienti hanno continuato a seguire la terapia con i nuovi anticoagulanti orali. Il medico di medicina generale risulta informato sempre correttamente della terapia con i nuovi anticoagulanti orali intrapresa dai suoi pazienti, ma solo il 22% dei pazienti ha eseguito gli esami ematici periodici di controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo (n=6), non ottemperando le stringenti indicazioni delle linee guida attuali.

Gli effetti collaterali sono stati registrati nel 7% dei soggetti (n=2) e i sanguinamenti minori nel 4% dei casi (n=1).

Il 7% dei pazienti assume FANS o antiaggreganti (n=2).

Una piccola parte dei pazienti del nostro follow-up sta seguendo la terapia con i nuovi anticoagulanti orali da 12 mesi e i risultati registrati in questo gruppo mostrano la presenza di effetti collaterali quali episodi di rialzo pressorio nel 10% dei soggetti (n=2) e di sanguinamenti minori, epistassi, nel 5% dei casi (n=1); anche in questo caso nessuno di questi ha portato alla sospensione del farmaco. Il 5% dei pazienti assumeva FANS o antiaggreganti (n=1). Gli esami ematici per il controllo della funzione renale, epatica e dell'emocromo sono stati eseguiti dal 20% dei pazienti (n=4).

Una ristretta componente dei pazienti del nostro studio sta assumendo i nuovi anticoagulanti orali da 24 mesi; in questo gruppo non si sono registrati effetti collaterali

¹⁰² Lauffenburger C. J., Farley F. J., Gehi K. A., et al., *"Effectiveness and Safety of Dabigatran and Warfarin in Real-World US"* in Riv. J Am Heart Assoc, 2015; doi: 10.1161.

e il 25% dei pazienti ha effettuato gli esami ematici di controllo della funzione renale e epatica e dell'emocromo (n=1).

§.4.4) Conclusioni

Nella nostra popolazione di pazienti, dove la prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali viene effettuata direttamente dal Medico di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, a 1 mese la terapia con i nuovi anticoagulanti orali viene sospesa in circa 1/3 dei casi, nella maggior parte dei quali per decisione del Medico di Medicina Generale; questo dato non si discosta dai risultati presenti in letteratura sull'aderenza.

Dai nostri dati il periodo più delicato per determinare l'aderenza dei pazienti è il primo mese di terapia. Questo elemento può essere legato al fatto che la prescrizione è fatta da un medico che non segue direttamente il paziente, ma lo vede solo attraverso un contatto rapido e in un momento di forte stress emotivo come l'accesso in pronto soccorso. L'informazione del Medico di Medicina Generale risulta quindi cruciale per garantire una corretta aderenza. Questi dati, sebbene su un campione molto piccolo, confermano la sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali e la loro efficacia, ma dimostrano che uno stretto follow-up e la creazione di un canale diretto con i Medici di Medicina Generale sono necessari per garantire un'aderenza ottimale a questa nuova classe di farmaci specie nelle prime fasi di inizio della terapia.

Bibliografia

AFFIRM Investigators. "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2002: 1825-1833.

Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., et al., ODIXa-DVT Study Investigators,. "Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study." *Circulation*, 2007: 180-187.

Albers G.W., Yim J.M., Belew K.M., et al.,. "Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals." *Arch Intern Med*, 1996: 2311-2316.

Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al.,. "Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *American College of Chest PhysiciansChes*, 2008: 160S-198S.

Bick R.L., Murano G.,. "Physiology of hemostasis." *Clin Lab Med*, 1994: 677-707.

Brooks A.G., Stiles M.K., Laborderie J., et al.,. "Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review." *Heart Rhythm*, 2010: 835-846.

Buller H.R., Lensing A.W., Prins M.H., et al., Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators,. "A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study." *Blood*, 2008: 2242-2247.

Calkins H. "Catheter ablation to maintain sinus rhythm." *Circulation*, 2012: 1439-1445.

Camm A.J., Kirchhof P., Lip G. et al. "Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force For the Management of Atrial Fibrillation to the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J*, 2010: 2369-2429.

Camm J., Amarenco P., Haas S., et al., on behalf of the XANTUS Investigators,. "XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation." *Eur Heart J*, 2015: doi:10.1093/eurheartj/ehv466.

Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al., and the STAF Investigators,. "Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation." *J Am Coll Cardiol* , 2003: 1690–1696.

Connolly S, Pogue J, Hart R, et al., ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. "Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial." *Lancet*, 2006: 1903-1912.

Connolly S., Pogue J., Hart R., et al., ACTIVE Investigators. "Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2009: 2066-2078.

Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. "Apixaban in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2011: 806-817.

Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., RE-LY Steering Committee and Investigators,. "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2009: 1139-1151.

Crivera, Nelson, Bookhart , et al.,. "Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications,." *Curr Med Res Opin*, 2015: 1889-1895.

Daoud E.G., Marcovitz P., Knight B.P., et al. "Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans." *Circulation*, 1999: 3024-3027.

Dentali F., Crowther M.A.,. "Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 266-270.

Donnan G.A., Dewey H.M., Chambers B.R.,. "Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era?" *Lancet Neurol*, 2004: 305-308.

Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

Eriksson B., Borris L.C., Friedman R.J., et al., RECORD1 Study Group,. "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty." *N Engl J Med*, 2008: 2765-2775.

Eriksson B.I., Borris L., Dahl O.E., et al.,. "Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement." *J Thromb Haemost*, 2006: 121-128.

Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., et al.,. "A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement." *Circulation*, 2006: 2374-2381.

Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., et al.,. "Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous

thromboembolism in patients undergoing total hip replacement." *Thromb Res*, 2007: 685-693.

Eriksson B.I., Quinlan D.J., "Oral anticoagulants in development: focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery." *Drugs*, 2006: 1411-1429.

Ferro J.M. "Cardioembolic stroke: an update." *Lancet Neurol*, 2003: 177-188.

Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B., et al. "Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring." *JAMA*, 2004: 2851-2855.

Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., et al., "Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment." *Eur Heart J*, 2011: 2387-2394.

Franco V., Polanczyk C.A., Clausell N., et al. "Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols." *Am J Med*, 2004: 651-656.

Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al. "2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice gui." *Circulation*, 2011: 7. 269-367.

Galino P. "The inhibitor of tissue factor: factor VII pathway." *Thromb Res*, 2002: 257.

Go A.S., Hylek E.M, Phillips K.A., et al. "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study." *JAMA*, 2001: 2370-2375.

Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M., et al., "Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation." *CMAJ*, 2013: 121-127.

Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2011: 981-992.

Group, European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study. "Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke." *Lancet*, 1993: 1255-1262.

Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I., "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation." *Ann Intern Med*, 2007: 857-867.

Hatano S. "Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report." *Bulletin of the World Health Organisation*, 1976: 541-553.

Hirsh J., Fuster V., Ansell J., et al., "American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy." *J Am Coll Cardiol*, 2003: 1633-1652.

Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. "A cell-based model of hemostasis." *Thromb Haemost*, 2001: 958-965.

Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J., "Rhythm or rate control in atrial fibrillation— Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial." *Lancet*, 2000: 1789–1794.

Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., et al., "Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation." *Circulation*, 2007: 2689-2696.

Ikeda T., Murai H., Kaneko S., et al., "Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation." *J Physiol*, 2012: 509-518.

Investigators, The EINSTEIN. "Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism." *N Engl J Med*, 2010: 2499-2510.

Jabaudon D., Sztajzel, Sievert K., et al., "Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack." *Stroke*, 2004: 1647-1651.

Jacobs V., Woller S.C., Stevens S.M., et al., "Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent is Associated With Long-Term Risk of Dementia." *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015: doi: 10.1111/jce.12776.

January C.T., Wann L., Alpert J.S., et al. "2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." *J Am Coll Cardiol*, 2014: 1-76.

Jorgense H.S., Nakayama H., Reith J., et al., "Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Stud." *Stroke*, 1996: 1765-1769.

Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., et al., RECORD2 Investigators,. "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial." *Lancet*, 2008: 31-39.

Kato H. "Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects." *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002: 539-548.

Katzung B.G. *Farmacologia Generale e Clinica*. Padova: Piccin, Ottava edizione italiana.

Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. "Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)." *Eur Heart J*, 2007: 2803–2817.

Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., et al., "Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2001: 1411-1420.

Kubitza D., Becka M., Roth A., et al.,. "Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects." *Curr Med Res Opin.*, 2008: 2757-2765.

Kubitza D., Becka M., Voith B., et al.,. "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor." *Clin Pharmacol Ther*, 2005: 412-421.

Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., et al., RECORD3 Investigators,. "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty." *N Engl J Med*, 2008: 2776-2786.

Lauffenburger C. J., Farley F. J., Gehi K. A., et al.,. "Effectiveness and Safety of Dabigatran and Warfarin in Real-World US." *J Am Heart Assoc*, 2015: doi: 10.1161.

Lebel, Malherbe M., Gouzy S., et al.,. "Oral thromboprophylaxis following total hip replacement." *The issue of compliance Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 186-192.

Lip G.Y.H., Nieuwlaat R., Pisters R., et al.,. "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factors based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation." *Chest*, 2010: 263-272.

Lixiana® (edoxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150619132091/anx_132091_it.pdf.

Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. "Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study." *Circulation*, 2004: 1042-1046.

Madabushi R., Frank B., Drewelow B., et al.,. "Hyperforin in St. John's wort drug interactions." *Eur J Clin Pharmacol*, 2006: 225-233.

Makris M., van Veen J.J., Maclean R.J.,. "Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient." *Thromb Thrombolysis*, 2010: 171-181.

Manning W.J., Silverman D.U., Keighley C.S., et al.,. "Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study." *J Am Coll Cardiol*, 1995: 1354:1361.

Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al.,. "Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial." *Lancet*, 2007: 493–503.

Miller V.T., Rothrock J.F., Pearce L.A., et al.,. "Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to atroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators." *Neurology*, 1993: 32-36.

Moe .G.K, Rheinboldt W.C., Abildskov J.A., et al. "A computer model of atrial fibrillation." *Heart J*, 1964: 200-220.

Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. "The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management." *Europace*, 2009: 423–434.

Norris L.A. "Blood coagulation." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003: 369-383.

O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al.,. "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INERSTROKE study): a case-control study." *Lancet*, 2010: 112-123.

Ogawa S., Yamashita T., Yamazaki T., et al. "Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study." *Circ J*, 2009: 242–248.

Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A., et al.,. "Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study." *Chest*, 2004: 476–486.

Osterberg L., Blaschke T.,. "Adherence to medication." *N Engl J Med*, 2005: 487-497.

Packer D.L., Bardy G.H., Worley S.J., et al. "Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction." *Am J Cardiol*, 1986: 563–570.

Patel R.M., Mahaffey K.W., Garg J., et al., ROCKET AF Investigators. "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2011: 883-891.

Piccini J.P., Hernandez A.F., Zhao X., et al.,. "Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure." *J Am Coll Cardiol*, 2009: 1280-1289.

Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., et al.,. "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey." *Chest*, 2010: 1093-1100.

Pradaxa® (dabigatran). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.

Raviele A., Disertori M., "Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013." *G ital Cardiol*, 2013: 215-240.

Raviele A., Natale A., Calkins H., et al.,. "Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update." *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012: 890-923.

Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A., et al.,. "Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it?" *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005: 298-301.

Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al.,. "Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose." *N Engl J Med* , 2005: 2285-2293.

Robert P.G., Christian T., et al., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. "Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *N Engl J Med*, 2013: 2093-2104 .

Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. "Heart disease and stroke statistics–2011 update: a report from the American Heart Association." *Circulation*, 2011: 118-209.

Roy D., Talajic M., Nattel S., et al. "Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure." *N Engl J Med*, 2008: 2667–2677.

Sathienkijkanchai A., Wasant P.,. "Fetal warfarin syndrome." *J Med Assoc Thai*, 2005: 246S-250S.

Schulman S., Beyth R.J.,. "Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation." *Eur Heart J*, 2005: 34S-40S.

- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., for the RE-COVER Study,. "Group Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism." *N Engl J Med*, 2009: 2342-2352.
- Segerson N.M., Sharma N., Smith M.L., et al,. "The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects." *Heart Rhythm*, 2007: 20-26.
- Semeraro N., Colucci M.,. "Tissue factor in health and disease." *Thromb Haemost.*, 1997: 759-764.
- Shore S., Carey E.P., Mintu P., et al.,. "Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration." *AHA*, 2014: 810-817.
- Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E.,. "Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." *Chest*, 2004: 429S-456S.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. "Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study." *Heart*, 2001: 516–521.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., et. al. "A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study." *Am J Med*, 2002: 359–364.
- Turpie A.G., Fisher W.D., Bauer K.A., et al.,. "AY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study." *J Thromb Haemost*, 2005: 2479-2486.
- Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., et al., RECORD4 Investigators. "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial." *Lancet*, 2009: 1673-1680.
- Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al.,. "A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 2002: 1834–1840.
- van Staa T.P., Setakis E., Di Tanna G.L. et al.,. "A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice." *J Thromb Haemost*, 2011: 39-48.
- Wakai A., O'Neil J.O.,. "Emergency management of atrial fibrillation." *Postgrad Med J*, 2003: 313-319.
- Watson T., Shantsila E., Lip G.Y., et al. " Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited." *Lancet*, 2009: 155–166.

White R.H., McKittrick T., Hutchinson R., et al.,. "Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio." *Ann Intern Med*, 1995: 40-42.

Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B., et al.,. "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study." *Stroke*, 1991: 983-988.

Wolfe C., Rudd A.,. "The Burden of Stroke White Paper: Raising awareness of the global toll of stroke-related disability and death." 2007.

Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf.